

**GASTROENTEROPANKREATISCHE
NEUROENDOKRINE
TUMOREN
AM UNIVERSITÄTSKLINIKUM JENA
1995 – 2007**

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**Vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**Von Eckart Gerd Nowottny
Geboren am 19.07.1981 in Bad Oldesloe**

Gutachter

1. Frau PD Dr. Annelore Altendorf-Hofmann, Jena
2. Herr PD Dr. Thomas Knösel, Jena
3. Herr PD Dr. Wolfgang Sendt, Bremen

Datum der Verteidigung:

Dienstag, den 03. Juli 2012

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

5-HIAA	5-Hydroxyindolylessigsäure (5-H ydroxy- indole-acetic acid)
CgA	Chromogranin A (Gewebsmarker)
CUP	C ancer of U nknown P rimary
ECOG	E astern C ooperative O ncology G roup
ENETS	E uropean N euro E ndocrine T umor S ociety
GEPNET	G astro e nter o pankreatische n euro e ndokrine T umoren
KI-67	„ K iel 67 “-Antigen (Proliferationsmarker in Zellpopulationen)
MEN-1	M ultiple e ndokrine N eoplasie Typ 1
MIB-1	„ M ade i n B orstel- 1 “ (Antikörper gegen das KI-67-Antigen)
NET	N euro e ndokriner T umor
NSE	N euronens s pezifische E nlase (Gewebsmarker)
PET	P ositronen- E missions- T omographie (Bildgebungsmethode)
PET-CT	PET & C omputert o mographie (kombinierte Bildgebung)
TNM	Tumoren-Klassifikationssystem (T umor, N odes, M etastasis)

INHALTSVERZEICHNIS

1	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	6
2	EINLEITUNG	8
2.1	DEFINITION: WAS SIND GEPNET?	8
2.2	HISTORISCHE ENTWICKLUNG	9
2.3	MORPHOLOGIE	11
2.4	HISTOLOGIE	11
2.4.1	<i>Allgemeines zu immunhistochemischen Markern</i>	13
2.4.2	<i>Chromogranin A</i>	14
2.4.3	<i>Synaptophysin</i>	14
2.4.4	<i>Neuronenspezifische Enolase</i>	15
2.4.5	<i>Proteine gene product 9.5</i>	15
2.4.6	<i>Marker der endokrinen Aktivität</i>	15
2.4.7	<i>Marker der Wachstumsfraktion</i>	16
2.5	FUNKTIONELL AKTIVE GEP-NET	16
2.5.1	<i>Karzinoid</i>	16
2.5.2	<i>Insulinom</i>	18
2.5.3	<i>Gastrinom</i>	19
2.6	GENETIK	19
2.6.1	<i>Multiple endokrine Neoplasie Typ 1</i>	20
2.6.2	<i>Neurofibromatose Typ 1</i>	20
2.7	LABORDIAGNOSTIK	20
2.8	BILDGEBUNG	20
2.9	THERAPIE	21
3	ZIELSTELLUNG	23
4	MATERIAL UND METHODEN	24
4.1	PATIENTENDOKUMENTATION	24
4.2	VERLAUFS-DOKUMENTATION	24
4.3	EIN- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN	25
4.4	STATISTIK	25
4.5	PROGNOSTISCHE SCORES	26
4.5.1	<i>ECOG-Score</i>	26
4.5.2	<i>Charlson Comorbidity Score</i>	26
4.6	KLASSIFIKATIONEN	27
4.6.1	<i>Extent of Disease nach SEERS-Register</i>	28
4.6.2	<i>Einteilung der GEPNET des Magens</i>	28
4.6.3	<i>WHO-Klassifikation (adaptiert)</i>	29
4.6.4	<i>ENETS Grading</i>	31
4.6.5	<i>ENETS TNM-Richtlinien</i>	31
5	ERGEBNISSE	34
5.1	JAHRE DER ERSTTHERAPIE	37
5.2	ALTER UND GESCHLECHTSVERTEILUNG	37
5.3	FAMILIÄRE SYNDROME	38
5.4	PRÄOPERATIVE BEFUNDE	38
5.5	SYNCHRONE METASTASEN	40
5.6	LOKALISATION DES PRIMÄRTUMORS	40
5.7	FUNKTIONELLE AKTIVITÄT	43
5.8	STELLENWERT DER ENDOSKOPIE	45
5.9	CHIRURGISCHE THERAPIE	45
5.9.1	<i>Therapie des Primärtumors</i>	45

5.9.2	Primärtumor-Operationen in Jena	46
5.9.3	R-Klassifikation der Primärtumorsektate	47
5.10	METASTASEN-THERAPIE IN JENA	47
5.11	TRANSPLANTATIONSSCHIRURGIE	48
5.12	BEFUNDE AM PRIMÄRTUMORRESEKTAT	49
5.12.1	Anzahl der Tumoren	49
5.12.2	Größter Tumordurchmesser	50
5.12.3	Invasionstiefe des Tumors	50
5.12.4	Tumormarker-Positivität	51
5.13	KLASSIFIKATION	53
5.13.1	SEERS-Klassifikation	53
5.13.2	Revidierte WHO-Klassifikation	53
5.13.3	Grading nach ENETS-Kriterien	55
5.13.4	ENETS-TNM-System	55
5.13.5	ENETS-Stadium	56
5.14	ZWEITMALIGNOME	57
5.15	ÜBERLEBEN	59
5.15.1	Überlebensraten in der Gesamtgruppe	59
5.15.2	Überlebensraten nach R0-Resektion	63
6	DISKUSSION	70
6.1	VERGLEICH NACH LOKALISATIONEN	70
6.2	VERGLEICH NACH FUNKTIONALITÄT	75
6.3	VERGLEICH NACH STADIEN	77
6.4	VERGLEICH NACH DIFFERENZIERUNGSGRAD	78
6.5	VERGLEICH NACH SYNCHRONEN ZWEITTUMOREN	79
6.6	VERGLEICH NACH R0-RESEKTIONEN	80
6.7	VERGLEICH NACH CHARLSON COMORBIDITY SCORE	81
6.8	VERGLEICH NACH IMMUNHISTOCHEMIE	82
6.9	VERGLEICH DER ÜBERLEBENS RATEN	83
7	ZUSAMMENFASSUNG	85
8	LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	87
	LEBENS LAUF	101
	DANKSAGUNG	102
	EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	104

1 Zusammenfassung

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET) sind eine heterogene Gruppe seltener, zum Teil hormonsezernierender Tumoren, deren Inzidenz in den letzten Jahren zuzunehmen scheint. Sie beträgt ein bis fünf Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Diese Arbeit beschreibt 141 Patienten, die mit histologisch gesicherten GEP-NET zwischen dem 01.01.1995 und 31.12.2007 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Uniklinikums Jena ambulant oder stationär in Behandlung waren. Alle Patienten wurden bis zum 31.12.2009 hinsichtlich ihres Überlebens nachbeobachtet.

Die Tumoren wurden auf verschiedene diagnostische und therapeutische Kriterien wie Funktionalität, Größe, Multiplizität und Resektionsstatus (R0-Resektion) hin untersucht. Sie wurden in prognostische Scoring-Systeme (ECOG, Charlson Comorbidity Score) eingeteilt sowie nach Tumorausbreitung, WHO-Klassifikation, ENETS-TNM-Klassifikation und ENETS-Grading eingruppiert.

Ziele der Arbeit waren die eingehende Beschreibung des Patientenkollektivs, die Darstellung von Merkmalen mit prognostischer Relevanz, sowie die Unterstützung des Aufbaus des interdisziplinären GEP-NET-Jena.

Das Patientenkollektiv setzte sich aus 79 Männern und 62 Frauen im medianen Alter von 59 Jahren zusammen. Die meisten Patienten waren in einem guten klinischen Zustand (83% der Fälle ECOG Score 0 oder 1) und ohne Nebenerkrankungen (59% der Fälle Charlson Comorbidity Score 0). Die Mehrzahl der Tumoren war in Gastrointestinaltrakt (85) oder Pankreas (49) zu finden, weitere Lokalisationen waren Ösophagus (1), Gallengänge (2) und Leber (4). Der primäre Sitz einiger Tumoren blieb unbekannt (CUP, n = 5).

77% der Patienten hatten bei Diagnosestellung keine oder nur unspezifische Symptome (77%). Bei drei Patienten traten die GEPNET im

Rahmen eines familiären Syndroms auf. Nach WHO Stadien traten 30% der Tumoren im Stadium 1a, 48% in Stadium 1b und 22% im Stadium 2 auf. Nach ENETS Stadien befanden sich 24% der Patienten in Stadium I, 14 % in Stadium II, 15 % in Stadium III und die größte Gruppe befand sich in Stadium IV (47%). Am häufigsten betrafen Fernmetastasen die Leber (85%). Bei 20 Patienten (14%) wurden synchrone Zweitmalignome gefunden, meist Adenokarzinome des Kolorektums (n = 7). Karzinoid-, Insulinom- und Zollinger-Ellison-Syndrom traten bei einer Minderheit der Patienten auf (23 %).

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 65 Monate. Die Fünf-Jahres-Überlebensrate für das Gesamtkollektiv (n = 141) betrug 66%, die 10-Jahres-Überlebensrate 43%. Therapeutisch war die kurativ-intendierte chirurgische R0-Resektion die einzige Option, das Überleben der Patienten signifikant zu verlängern. Statistisch signifikanten Einfluss auf das Überleben im Gesamtkollektiv hatten die R0-Resektion, die Tumorausbreitung (SEERS), die Stadien der WHO-Klassifikation, das Grading nach ENETS, die ENETS Stadien, der ECOG-Score, die Stufen des ENETS TNM T-Score, Regionalmetastasierung, Fernmetastasierung, ein Tumordurchmesser ≥ 2 cm, die Infiltration der Muscularis propria, der Charlson-Comorbidity-Score, die funktionelle Aktivität der Tumoren, das Alter (älter 60 Jahre) und das Geschlecht.

Bei 74% der in Jena am Primärtumor resezierten Patienten war nach Operation ein R0-Status erreicht worden. Aufgrund dieser Arbeit konnten aus Jena insgesamt 107 Patienten retrospektiv in das Deutsche NET-Register eingebracht werden. Das Uniklinikum Jena ist in Deutschland aktuell das siebtgrößte Zentrum für GEPNET (Stand 12/2010).

Die Anwendung der TNM-Klassifikation und eine standardisierte Therapie nach ENETS Guidelines ist zur Sicherstellung einer hohen Versorgungsqualität zu fordern; dies umzusetzen wird großen, interdisziplinär arbeitenden Zentren mit Expertise in Zukunft am besten möglich sein.

2 Einleitung

2.1 Definition: Was sind GEPNET?

Gastroenteropankreatische neuroendokrine Tumoren (GEP-NET) sind eine Gruppe von Geschwulstbildungen, die Gemeinsamkeiten bezüglich Morphologie, Histologie und der Anfärbbarkeit mit spezifischen immunhistochemischen Markermolekülen teilen (Schmitt-Gräff et al. 2001). „Neuroendokrin“ bedeutet, dass die Tumorpräparate mit den immunhistochemischen Markern Chromogranin A (CgA) und/oder Synaptophysin anfärbbar sind, die das Gewebe als dem „diffusen, endokrinen System“ entstammend kennzeichnen (Klöppel et al. 2004, Starker und Carling 2009). „Gastroenteropankreatisch“ bedeutet, dass damit nur Tumoren des Magen-Darm-Traktes und des Pankreas eingeschlossen werden, jedoch neuroendokrine Tumoren anderer Lokalisation (wie z.B. des Bronchialsystems) ausgespart bleiben.

Die jährliche Inzidenz von GEPNET wird mit ca. 2.39 per 100.000 bzw. 2.36/100.000 für Frauen und 2.51/100.000 für Männer in einer aktuellen Studie bezogen auf die Weltbevölkerung angegeben (Niederle et al. 2010). In anderen Studien schwankt die Inzidenz zwischen 1 bis 5 Fällen pro 100.000 Einwohner und Jahr (Lepage et al. 2007, Hauso et al. 2008, Yao et al. 2008, Niederle et al. 2010,). Bei einer Autopsiestudie in Schweden wurden sogar 8.4 Karzinoide pro 100.000 Einwohner gefunden, was darauf hindeutet, dass wahrscheinlich viele Fälle dieser GEPNET-Untergruppe bis zum Tode klinisch stumm und unerkannt bleiben (Berge und Linell 1976, Modlin et al. 2003). Einige Studien berichten über einen generellen Anstieg der Anzahl der GEP-NET (Modlin et al. 2008, Scherübl et al. 2009). Beispielhaft erwähnt seien Karzinoid-Tumoren des Dünndarms, die im nordamerikanischen Raum im Zeitraum von 1973 bis 2004 um den Faktor 4,4 zugenommen hätten (Bilimoria et al. 2009).

Die früher angenommene „Semimalignität“ der GEPNET, insbesondere der Karzinoide als eine eigenständige, homogene Entität relativ benigner Tumoren ist heute nicht mehr haltbar (Klöppel et al. 2004). Symptomatische Tumoren dieser Gruppe sind oft bereits metastasiert (Klöppel et al. 2007). Ausgehend vom histopathologischen Grading, Wachstumsverhalten und eventueller Metastasierung können diese Tumoren unterschiedliche Verläufe beschreiten, die durch die dreigliedrige WHO-Klassifikation gut darstellbar sind (Strosberg et al. 2009).

Der Großteil der GEP-NET zeigt keine hormonelle Aktivität (funktionell-inaktive GEP-NET). Einige GEP-NET hingegen werden klinisch bestimmten Krankheitsbildern zugeordnet. Dazu gehört vor allem das mit den GEP-NET initial häufig in Verbindung gebrachte Karzinoid, das sich im klassischen Sinne über das Karzinoid-Syndrom mit einer Kombination von Flush, Diarrhö und bronchialer Obstruktion äußert (Arnold 2005).

Das Insulinom, welches ausschließlich im Pankreas vorkommt und auch zu den GEP-NET gerechnet wird, wird gelegentlich als psychiatrische oder neurologische Diagnose (z.B. „Epilepsie“) fehlgedeutet, da dessen klassischen Symptome, u.a. Krämpfe und Koma infolge Hypoglykämie, einer Epilepsie klinisch ähneln können (Ding et al. 2009, O'Sullivan und Redmond 2005).

Erhebliches diagnostisches Geschick muss für das Gastrinom aufgewendet werden, dass das Zollinger-Ellison-Syndrom hervorruft und sich v.a. im Duodenum, seltener im Pankreas befindet (Yeung und Pasiaka 2009). Andere funktionelle (d.h. ein hormonelles Syndrom verursachende) GEPNET wurden beschrieben, müssen aber als Raritäten angesehen werden (Glukagonom, Somatostatinom, VIPom, etc.) (Doherty 2005).

2.2 Historische Entwicklung

Einen Überblick über die historische Entwicklung zeigt die Tabelle 1.

Tabelle 1: Geschichte der GEPNET aus (Arnold 1997), modifiziert

1869	<i>Langerhans</i>	Beschreibung pankreatischer Inseln
1870	<i>Heidenhain</i>	Beschreibung endokriner Zellen der Mucosa des Darms
1888	<i>Lubarsch</i>	Beschreibung multipler kleiner Tumore im Ileum
1897	<i>Kultschitzky</i>	Beschreibung endokriner Zellen in der Mucosa des Darms
1890	<i>Ranson</i>	Beschreibung eines Patienten mit Ileumtumoren, Lebermetastasen, Durchfällen, Dyspnoe
1906	<i>Ciaccio</i>	Entdeckung endokriner Zellen im Dünndarm
1907	<i>Oberndorfer</i>	Einführung des Begriffs „Carcinoid“
1914	<i>Gosset & Masson</i>	Carcinoide entstehen aus enterochromaffinen Zellen
1928	<i>Masson</i>	Carcinoide sind argentaffin
1932	<i>Hamperl</i>	Die Mehrzahl der endokrinen Zellen im Darm ist argyrophil
1938	<i>Feyrter</i>	Beschreibung des „Hellen Zellensystems“ im Darm
1952/1953	<i>Erspauer und Lembeck</i>	Carcinoide enthalten Serotonin
1954	<i>(THORSON et al. 1954)</i>	Einführung des Begriffs „Carcinoidsyndrom“
1963	<i>(Williams und Sandler 1963)</i>	Klassifikation der Carcinoide entsprechend ihrem Ursprung: „Foregut“, „Midgut“, „Hindgut“
1969	<i>(Pearse 1969)</i>	Amine Precursor Uptake and Decarboxylation-System (APUD-System)
1980	<i>WHO-Klassifikation</i>	Carcinoide sind Tumoren des diffusen neuroendokrinen Systems
1995	<i>(Capella et al. 1995)</i>	Vorstellung einer neuen Klassifikation endokriner Tumoren
2000	<i>WHO-Klassifikation</i>	Neue Klassifikation der neuroendokrinen Tumoren des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-NET)
2006	1. ENETS Consensus Conference	Einführung eines TNM-Systems für GEP-NET des Magens, proximalen Dünndarms und Pankreas
2007	2. ENETS Consensus Conference	Vervollständigung der TNM-Klassifikation für GEP-NET des distalen Dünndarms, der Appendix und des Dickdarms
2008	<i>(Pape et al. 2008b)</i>	Nachweis der prognostischen Relevanz von ENETS-TNM-Stadien der Foregut-Region
2009	<i>(Klöppel et al. 2009)</i>	Consensus Guidelines for the Standard of Care
2011	<i>(Jann et al. 2011)</i>	Nachweis der prognostischen Relevanz von ENETS-TNM-Stadien der Midgut- und Hindgut-Region

2.3 Morphologie

GEP-NET präsentieren sich als feste (submuköse) Knoten. Auf dem Anschnitt sind sie typischerweise gelblich-grau (in Ileum oder Appendix) oder blass weiß (Klöppel 2003, Pinchot et al. 2008).

2.4 Histologie

GEP-NET bestehen aus Zellen, deren Erscheinungsbild normalen endokrinen Zellen des entstammenden Bereichs gleicht und deren funktionellen Merkmalen ähnlich sind. Endokrine Zellen des GEP-Systems gehören zum so genannten „diffusen endokrinen System“, das früher auch APUD-Zell-System (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation System) genannt wurde (Rindi et al. 2004).

Dieses besteht aus bis zu 15 verschiedenartigen endokrinen Zellsorten, die alle das Potential haben könnten, sich zu einem endokrinen Tumor zu entwickeln (Rindi et al. 1998). Meist ist der Phänotyp der GEP-NET für den erfahrenen Pathologen schon ein ausreichender Hinweis, um sie als solche zu erkennen (Abb. 1-3) (Rindi et al. 1998).

Abbildung 1: Gut differenzierter, neuroendokriner Tumor des Ileums; 20-fache Vergrößerung, HE-Färbung (*Quelle: Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena*)

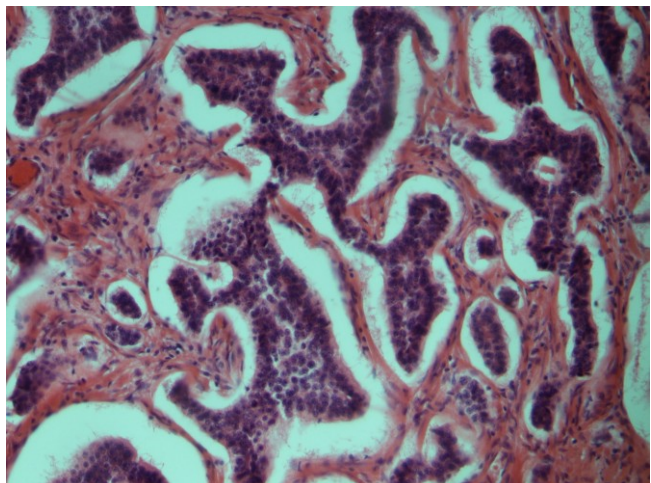


Abbildung 2: Hoch differenziertes, neuroendokrines Karzinom des Pankreas; 20-fache Vergrößerung, HE-Färbung
(Quelle: Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena)

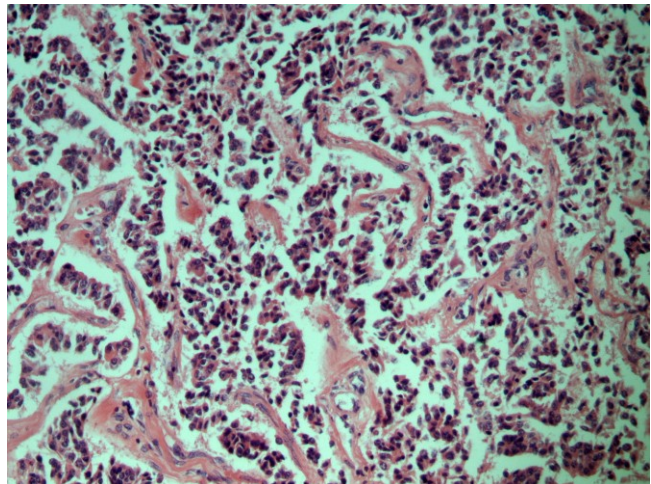
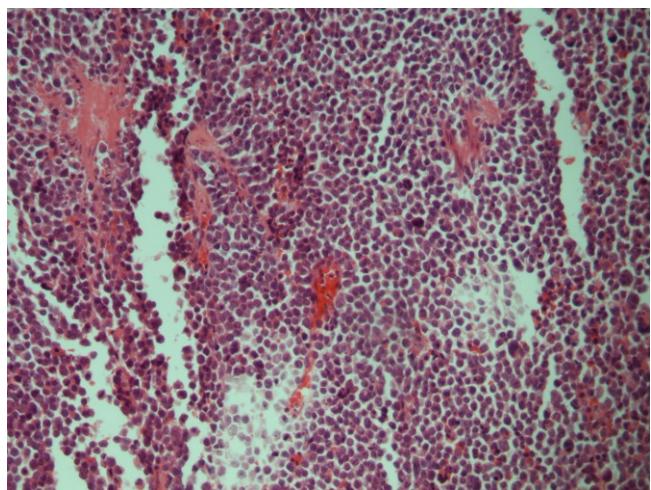


Abbildung 3: Schlecht differenziertes, neuroendokrines Karzinom des Duodenums; 20-fache Vergrößerung, HE-Färbung
(Quelle: Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena)



Ein wichtiges Thema ist die Abgrenzung der Entität GEP-NET von den Adenokarzinomen (Sauer et al. 2007). MEEC (mixed exocrine-endocrine carcinoma; NET Anteil 31-70%) und Adenokarzinome mit einer fokalen neuroendokrinen Komponente (NET-Anteil <30%) sollten nicht in GEPNET-Kollektive aufgenommen werden, da sich diese Tumoren nach aktueller Datenlage wie ihr prognostisch relevanter Adenokarzinomanteil verhalten und klar von GEP-NET bzw. echten Karzinoiden abzugrenzen sind (Volante et al. 2006, Volante et al. 2007). Auch Becherzellkarzinoide, Mischgewebe aus schleimproduzierenden Becherzellen und stark granulierten neuroendokrinen Zellen, die in der Appendix vorkommen, wurden nicht in unser Kollektiv mit aufgenommen. Becherzellkarzinoide haben statistisch eine ähnliche Prognose wie schlecht-differenzierte neuroendokrine Tumoren der Appendix

(McCusker et al. 2002) und haben damit eine schlechtere Prognose als klassische Karzinoide der Appendix, von denen sie abzugrenzen sind (Burke et al. 1990).

2.4.1 Allgemeines zu immunhistochemischen Markern

Es existiert eine Reihe von immunhistochemischen Markern, um neuroendokrine Tumoren zu identifizieren (Rindi et al. 2011).

In der täglichen Praxis werden Synaptophysin und Chromogranin-A (CgA) als Standard der neuroendokrinen Marker international bestätigt (Modlin et al. 2008). Daneben können GEPNET auch weiter über ihre endokrin produzierten Hormone immunhistologisch weiter differenziert werden, wie z.B. die Koexpression von Gastrin in der Immunhistologischen Darstellung eines Gastrinoms (Schmitt-Gräff et al. 2001). Zur Abschätzung der Prognose wird heutzutage standardmäßig der in Deutschland entwickelte Marker der Wachstumsfraktion, KI-67 (Kiel 67), eingesetzt (Jamali und Chetty 2008). Die ENETS Consensus Conference on the Standard of Care bestätigte diese Vorgehensweise, indem CgA, Synaptophysin und KI-67 als absolut notwendige Marker erwähnt werden, um GEPNET-Biopsien pathohistologisch zu beurteilen (Klöppel et al. 2009). Jedoch wird empfohlen, bei Negativität von CgA und Synaptophysin und bestehender Vermutung eines neuroendokrinen Karzinoms weitere Marker wie z.B. CD56, NSE oder PGP 9.5 zu bestimmen um die möglicherweise neuroendokrine Differenzierung sicher festzustellen (Rindi et al. 2011). Man kann auch den Somatostatin-Rezeptor-Subtyp 2 bestimmen um nachzuweisen, ob der Tumor im Somatostatin-Rezeptor-Szintigramm (SRS) darstellbar oder per Peptidrezeptor-vermittelter Radiotherapie (PRRT) behandelbar sein könnte (Rindi et al. 2011). Darüber hinaus existieren noch Transkriptionsfaktoren wie TTF1 und CDX2 um die Lokalisation des Tumors näher zu bestimmen. (Rindi et al. 2011).

2.4.2 Chromogranin A

Das Chromogranin A (CgA) ist ein Marker, der mit dem Vorkommen von großen, sekretorischen Granula assoziiert ist. Es ist ein wichtiger Marker neuroendokriner Gewebe und Tumoren (Abb. 4) (Klöppel 2007).

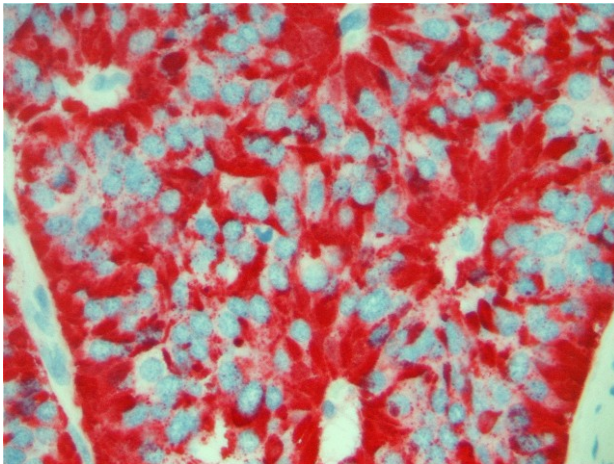


Abbildung 4: Chromogranin-Färbung eines GEPNET des Rektums; 63-fache Vergrößerung; rot = Anti-CgA (*Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena*)

2.4.3 Synaptophysin

Synaptophysin ist ein Membranprotein von kleinen präsynaptischen Vesikeln in Nervenzellen, kommt aber auch in kleinen klaren Vesikeln von normalen und entarteten neuroendokrinen Zellen vor (Abb. 5) (Klöppel 2007).

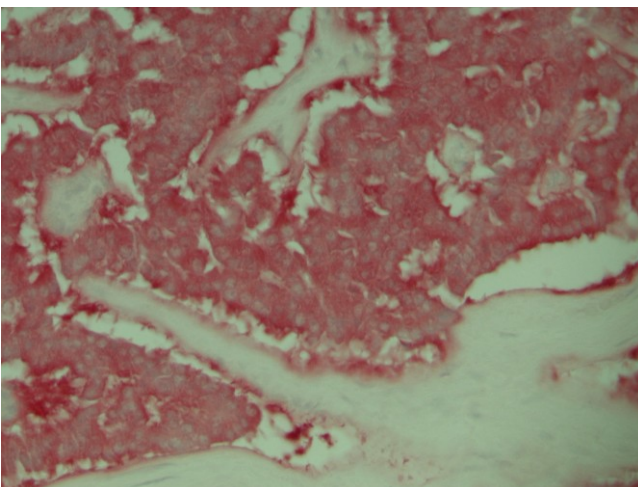


Abbildung 5: Synaptophysin-Färbung eines GEPNET des Pankreas; 63-fache Vergrößerung; rot/orange = Anti-Synaptophysin (*Quelle: Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena*)

2.4.4 Neuronenspezifische Enolase

Die neuronenspezifische Enolase ist ein klassischer Marker neuroendokriner Zellen (Simpson et al. 1984). Dieser Marker des Zytosols hat eine eingeschränkte Spezifität, da er auch mit Strukturen nicht-endokriner Gewebe interagiert, leider auch mit nicht-neuroendokrinen Tumoren, was zu Fehlinterpretationen führen kann. Daher wird die neuronenspezifische Enolase als Marker für neuroendokrine Tumoren heutzutage zurückhaltend betrachtet (Klöppel 2007).

2.4.5 Proteine gene product 9.5

Dieser 1979 bekannt gewordene Marker von Neuronen und (gewöhnlich schwächer gefärbten) neuroendokrinen Zellen ist in der Literatur in Bezug zum gastroenteropankreatischen System spärlich beschrieben (Day und Thompson 2010). Er wird nichts desto trotz von einigen Experten auf dem Gebiet der GEPNET als Zusatzmarker weiterhin explizit empfohlen (Rindi et al. 2011).

2.4.6 Marker der endokrinen Aktivität

Serotonin, Insulin, Gastrin, Glukagon, Somatostatin, vasointestinales Polypeptid und pankreatisches Polypeptid können immunhistochemisch sichtbar gemacht werden. Allerdings ist trotz immunhistochemischem Hormon-Nachweis oft keine klinische Symptomatik feststellbar, und daher werden diese Tests als optional eingestuft und sollten vor allem im Falle eines hormonellen Syndroms zur Absicherung der Diagnose zur Anwendung kommen (Klöppel et al. 2009). Die Einordnung der GEP-NET in die funktionellen Tumorentitäten erfolgt ausschließlich aufgrund der Klinik und zusätzlicher funktioneller diagnostischer Tests. Ein immunhistochemisch positiver, aber funktionell, d.h. klinisch inaktiver Tumor wird als „nicht-funktioneller GEP-NET“ bezeichnet, ohne nähere Spezifikation in Richtung seiner immunhistochemischen Hormonproduktion (Schmitt-Gräff et al. 2001).

2.4.7 Marker der Wachstumsfraktion

Ki-67 ist kein spezifisch neuroendokriner Marker sondern dient dazu, das Wachstum eines Gewebes abzuschätzen (Abb. 6) (Gerdes et al. 1983). Der Ki-67-Index, d.h. die prozentuale Anzahl der unter dem Fluoreszenz-Mikroskop angefärbten mitotischen Zellen, dient als wichtiges Kriterium für die Einstufung der Tumoren in das ENETS-Grading (Klöppel et al. 2007).

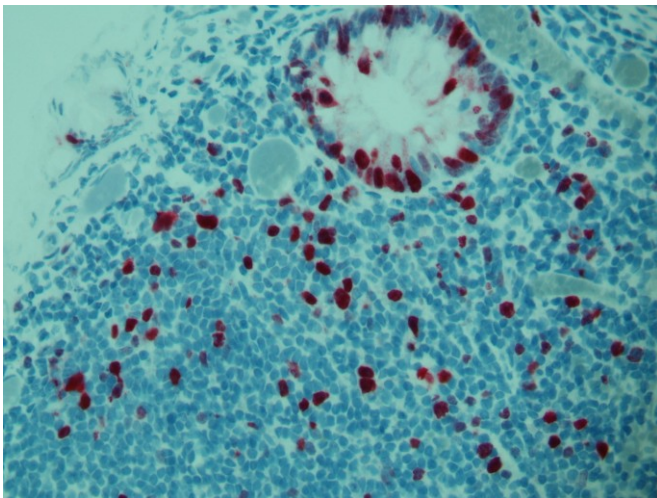


Abbildung 6: Ki67-Färbung eines GEPNET des Rektum, 40-fache Vergrößerung; rot/braun = Anti-Ki67 (*Quelle: Institut für Pathologie, Universitätsklinikum Jena*)

2.5 Funktionell aktive GEP-NET

Einzelne Untergruppen von GEPNET zeigen spezifische Syndrome und werden im Weiteren detaillierter besprochen.

2.5.1 Karzinoid

Das funktionelle Hormon des Karzinoids ist das Serotonin. Serotonin-produzierende Karzinoid-Tumoren kommen am häufigsten im gastrointestinalen Trakt vor (67%), besonders im distalen Ileum (Modlin et al. 2005). Im Pankreas sind sie nur sehr selten zu finden (Klöppel et al. 2007). Karzinoide im Bereich des Dünndarms gehen oft mit einer desmoplastischen Stromareaktion einher, einer umschriebenen Fibrosierung im peritumoralen Bereich. Diese kann zu Einengungen und Motilitätsstörungen führen (Oberg 2005).

Liegt ein Karzinoid vor, kann sich in circa 10% der Fälle ein Karzinoid-Syndrom entwickeln. Dies tritt meistens bei metastasierten Karzinoiden des Ileums auf (Koopmans et al. 2005)

Das Karzinoid-Syndrom ist hauptsächlich gekennzeichnet durch die Symptome Flush (anfallsartige Rötung des Gesichtes, Nackens und der oberen Rumpfpartien und ggf. Oberarme), gastrointestinaler Hypermobilität mit Oberbauchbeschwerden und Diarrhö, manchmal zusammen mit keuchender, schnaufender Atmung (expiratorische Stenoseatmung durch asthmaähnlichen Bronchialkonstriktionen). Das Syndrom kann auch durch einige Nahrungsmittel getriggert werden (Bendelow et al. 2008).

Das Phänomen des Karzinoid-Syndroms wird damit erklärt, dass mit Größenzunahme und höherer Masse die systemisch aktiv wirksamen Stoffe der sich im Gastrointestinaltrakt befindlichen Tumoren quantitativ zunehmen und damit die körpereigenen Abbaumechanismen in der Leber ab einem gewissen Zeitpunkt überfordern. Meist ist der Tumor bereits metastasiert und kann auf diesem Wege den Abbaumechanismus umgehen. Der Körper kann initial (kleiner Tumor, keine Lebermetastasen) diese Stoffe noch soweit abbauen, dass der Tumor klinisch nicht in Erscheinung tritt (Bendelow et al. 2008).

Bei den Karzinoid-Syndromen entsteht als Spätsymptom eine Rechtsherzendokardfibrose (Hedinger-Syndrom) mit unter anderem Pulmonalstenose und Trikuspidalinsuffizienz in ca. 20% dieser Patienten (Robiolio et al. 1995, Bhattacharyya et al. 2008). Karzinoid-Tumoren können sich ausnahmsweise auch an vollkommen ungewöhnlichen Orten formieren, z.B. im Urogenitalsystem (Wolf et al. 2006, Gross und Berger 2007, Stroosma und Delaere 2008, Rathert et al. 2011).

Das Karzinoidsyndrom ist eine der wichtigsten Differentialdiagnosen in der Aufarbeitung des „Flush“ als klinischem Symptom, und muss beachtet und ausgeschlossen werden, wenn sich Patienten mit diesem Symptom (Flush) beim Arzt präsentieren. Die Differentialdiagnosen sind

vielfältig und umfassen harmlose Gründe wie Nahrungsmiteleinnahme, Getränke, Alkoholgenuss und das Klimakterium bei Frauen sowie gefährlichere Begründungen wie ein Phäochromozytom, die Mastozytose, Anaphylaxie oder andere, seltenere Krankheiten (Izikson et al. 2006).

Während das Karzinoid-Syndrom normalerweise zwar unangenehm aber nicht kritisch für das Überleben des Patienten ist, ist eine echte Notfallsymptomatik bei der sogenannten hypertensiven Karzinoid-Krise gegeben. Durch Manipulation am Tumor, während einer Operation oder diagnostischen Intervention, kann, z.B. durch Druck von außen, eine maligne Bluthochdruckkrise ausgelöst werden. Eine Karzinoidkrise äußert sich durch mehrere gleichzeitige Symptome wie Flush, Atembeschwerden, peripherer Zyanose, Herzrasen und eventuell hämodynamischer Instabilität, die im schlimmsten Fall letal verläuft (Koopmans et al. 2005).

Während geplanter Operationen eines Karzinoids wird heute daher zur Sicherheit Somatostatin zur Blockade der Ausscheidung endokriner Stoffe verwandt, um diese Krisen zu verhindern (Castillo et al. 2008). Dies gelingt trotz deren Gabe und Pringle-Manöver (Abklemmen des Ligamentum hepatoduodenale und dadurch der Blutzufuhr und Blutabfuhr der Leber) bei chirurgischer Manipulation des Tumors oft nur unvollständig (Zimmer et al. 2001). Eine langwirksame Version des Somatostatins wird heute erfolgreich zur Unterdrückung der Symptome bei fortgeschrittenem, symptomatischen Karzinoid angewandt (Scherübl et al. 2010).

2.5.2 Insulinom

Insulinome entstammen den endokrinen Inseln des Pankreas, die im Jahr 1869 das erste Mal vom ehemaligen Jenaer Studenten Paul Langerhans unter Rudolf Virchow in Berlin beschrieben wurden („Langerhans-Inseln“).

Sie kommen primär fast ausschließlich (97%) im Pankreas vor (Ehehalt et al. 2009). Sie führen zu Heißhungerattacken und hypoglykämischen Krisen, die bei schwerem Verlauf als epileptische Anfälle fehlinterpretiert werden können. Die Zufuhr von Kohlenhydraten führt zu einem eindrucksvollen Verschwinden der Symptomatik. In sehr seltenen Fällen liegt das Bild der funktionell aktiven „pankreatischen endokrinen Mikroadenomatosis“ mit multiplen, Insulin-produzierenden Mikrotumoren vor (Anlauf et al. 2007a).

2.5.3 Gastrinom

Das Gastrinom produziert Gastrin, ein Hormon mit Wirkung v.a. auf den Magen. Hier wird die Säureproduktion stark gefördert, was zu therapieresistenten Ulzera führen kann (Zollinger-Ellison-Syndrom).

Das klassische Zollinger-Ellison-Syndrom besteht aus der Trias von (therapierefraktärer) gastrischer Hypersekretion, primären jejunalen Ulcera und einem Inselzelltumor des Pankreas, der nicht aus Betazellen (insulinproduzierende Zellen) besteht (Ellison und Johnson 2009).

Gastrinome befinden sich primär im Duodenum (35-49%) und Pankreas (24-45%). Häufig sind es sehr kleine Tumoren, die trotz vorhandener Klinik schwer zu entdecken sind (Auernhammer und Göke 2007).

2.6 Genetik

Das relative Risiko an einem GEP-NET zu erkranken, ist bei Patienten, von denen ein Elternteil selbst betroffen war signifikant erhöht (Relatives Risiko = 4.33) (Hiripi et al. 2009). Auch einzelne Berichterstattungsgenerationenübergreifend auftretender GEPNET bestätigen diese These (Järhult et al. 2010).

Davon abgesehen gibt es einige autosomal-dominant vererbte, klinische Syndrome wie die multiple endokrine Neoplasie Typ 1 (MEN-1), die Neurofibromatose Typ 1 (Morbus von Recklinghausen), das Von-Hippel-

Lindau-Syndrom sowie die tuberöse Sklerose, bei denen GEP-NET gehäuft auftreten (Toumpanakis und Caplin 2008).

2.6.1 Multiple endokrine Neoplasie Typ 1

Diese familiäre Erkrankung führt neben einer Prädisposition für Nebenschilddrüsen- und Hypophysentumoren auch zu neuroendokrinen Tumoren von Duodenum (20-60%) und Pankreas (30-70%) (Anlauf et al. 2007b). Bei pankreatischen neuroendokrinen Tumoren sollte die MEN-1 immer ausgeschlossen werden. NET anderer Lokalisation treten bei MEN-1 nur sporadisch in Erscheinung (Toumpanakis und Caplin 2008).

2.6.2 Neurofibromatose Typ 1

Vor allem Neurofibrome kennzeichnen das klinische Bild. Es kann sehr selten (~1%) mit der Entwicklung von pankreatischen NET einhergehen (Anlauf et al. 2007b).

2.7 Labordiagnostik

Chromogranin A wird heute als Standard der Labordiagnostik für GEP-NET in Serum und Blut angesehen (Eriksson et al. 2000, Ardill 2008).

Chromogranin A kann sowohl in funktionellen wie non-funktionellen Tumoren erhöht sein (O'Toole et al. 2009).

5-HIAA (Fünf-Hydroxy-indol-essigsäure) im 24-Stunden-Sammelurin ist der am meisten benutzte Laborparameter für die Detektion des Karzinoids. Beim Insulinom wird ein 72-Stunden-Fastentest verwendet. Beim Gastrinom dient der Sekretintest zur Erhärtung der Diagnose (O'Toole et al. 2009).

2.8 Bildgebung

In der klinischen Praxis bilden die konventionellen Techniken wie abdominaler Ultraschall, endoskopischer Ultraschall, Computertomo-

graphie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) die Basis der Diagnostik (Sundin et al. 2007).

Eine spezifische Methode zur Detektion von GEPNET ist die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS), die gut für das Staging der Krankheit, die Darstellung okkultter Metastasen und unerkannter NET-Tumoren geeignet ist (Sundin et al. 2007).

Allerdings ist die kombinierte Bildgebung mittels Somatostatinanaloga wie z.B. Gallium-DOTATOC-PET plus Computertomographie (PET/CT) die derzeit sensitivste Methode zum Staging und Re-Staging der höhergradig differenzierten neuroendokrinen Tumoren (Scheidhauer et al. 2009). Diese Technik ist aber wegen der hohen Anschaffungskosten noch weit weniger verbreitet als die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS). Da es der Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) überlegen ist, kann das PET/CT sogar zum Auffinden von Primärherden bei CUP-NET eingesetzt werden (Prasad et al. 2010).

2.9 Therapie

Chirurgische Komplettentfernung des Primärtumors und Erreichen einer R0-Situation ist der Goldstandard für die kurative Therapie der gastroenteropankreatischen, neuroendokrinen Tumoren. Die „Radio-guided Surgery“ mittels intra-operativer Gamma-Kamera ist diesbezüglich eine vielversprechende Zukunftstechnologie (Freesmeyer et al. 2009).

Nur benigne Tumoren (Grade 1, T1) können mit endoskopischer Resektion behandelt werden (Klöppel et al. 2009). Kleinzellige, fernmetastasierte GEPNET werden häufig allein mit Chemotherapie, ohne Resektion behandelt, in Analogie zu den kleinzelligen Lungenkarzinomen (Klöppel et al. 2009).

Die Entfernung von Lebermetastasen ist Therapiestandard, solange der Tumorbefall „lokalisiert“ ist (Auernhammer et al. 2009).

Im Gegensatz zu Patienten mit anderen gastroenteropankreatischen Karzinomen können Patienten mit metastasiertem Karzinoid auch von ei-

ner bewusst unradikalen Resektion profitieren, wenn die Reduktion der Tumormasse zu einer Linderung der funktionellen Symptomatik führt. Dieses „Debulking“, die Entfernung von Tumormasse ohne Komplettentfernung, hat allerdings keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Plöckinger und Wiedenmann 2005).

Chemoablation (TACE) und RFA (Radiofrequenz-Ablation) sind verbreitetere Verfahren um Lebermetastasen zu behandeln und damit die Tumormasse zu reduzieren (Plöckinger und Wiedenmann 2005).

Weitere Optionen sind die laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und die Kryoablation. Ob diese Verfahren bei nicht resezierbaren Lebermetastasen eine Verbesserung des Verlaufs erzielen, ist bisher nicht ausreichend bewiesen (Gurusamy et al. 2009).

Zur systemischen Therapie kommen in erster Linie langwirksame Somatostatine zum Einsatz. Fortschritte verspricht man sich von neuen, noch in der pharmazeutischen Entwicklungs-Pipeline befindlichen Somatostatin-Analoga wie z.B. „SOM-230“ (Pöll et al. 2010, Oberg et al. 2010).

Palliativ-experimentell steht das Verfahren der Peptidrezeptor-vermittelten Radiotherapie (PRRT) zur Verfügung. Dafür werden Betastrahler an Somatostatin-Analoga gekoppelt, die direkt am Tumor angreifen sollen (Scheidhauer et al. 2009). Im Falle fortgeschrittener Metastasierung könnte diese Therapie bei Patienten angewandt werden, deren Tumoren einen hohen Somatostatin-Rezeptor-Besatz aufweisen. Nur dann kann bei einem Teil der Patienten der Krankheitsverlauf verlangsamt und die Lebensqualität verbessert werden (de Jong et al. 2009).

3 Zielstellung

Das erste Ziel dieser Arbeit war es, einen Überblick über die Patienten zu gewinnen, die wegen GEP-NET in den Jahren 1995 bis 2007 in der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie am Universitätsklinikum Jena behandelt wurden. Der Patientenstamm sollte detailliert und systematisch dokumentiert werden. Als Grundlage der Dokumentation diente der Erhebungsbogen des Deutschen NET-Registers (siehe Anhang 1).

Das zweite Ziel war es, für die Patienten prognostische Faktoren herauszuarbeiten. Die Qualität der operativen Arbeit sollte mit den Ergebnissen bereits publizierter Populationen verglichen werden.

Das dritte Ziel stand in Verbindung mit dem Aufbau des GEP-NET Jena (interdisziplinäres NET-Zentrum), nämlich das retrospektive Einbringen der Patienten in das Deutsche NET-Register.

4 Material und Methoden

4.1 Patientendokumentation

Eingeschlossen wurden Patienten, die sich in der Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikum Jena im Zeitraum vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2007 in Behandlung befunden hatten.

Es sind sieben Patienten in die Arbeit aufgenommen worden, die vor 1995 erstdiagnostiziert worden waren und dann ab 1995 in Jena weiterbehandelt wurden.

Das Tumorregister der chirurgischen Klinik dokumentiert nur maligne Tumoren, daher mussten für die nicht als maligne bezeichneten GEPNET andere Datenquellen herangezogen werden.

Es wurden Arztbriefe der Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie der Jahre 1995-2003 auf die Begriffe „neuroendokrin“, „karzinoid“, „insulinom“, „gastrinom“, „vipom“, „glucagonom“ und „somatostatinom“ durchsucht. Diese Datenbasis ergänzend wurden für jeden nun bekannten Patienten alle erhältlichen Akten der Archive der Allgemein-, Viszeral- und Gefäß-Chirurgie und Inneren Medizin am Universitätsklinikum Jena noch einmal neu exploriert. Die Datensammlung wurde in Form einer SPSS-Tabelle festgehalten. Für noch nicht im Tumorregister der Allgemein-, Viszeral- und Gefäß-Chirurgie dokumentierte Patienten wurden neue Akten angelegt, alte Akten wurden erweitert. Die Verlaufsdaten wurden aus dem Tumorregister der chirurgischen Klinik und den Krankenakten entnommen.

4.2 Verlaufsdokumentation

Für einige Patienten wurde schriftlich bei den Meldebehörden angefragt. Von allen noch lebenden Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung eingeholt, die Daten retrospektiv in das NET-Register einzubringen (siehe Anhang 2- 4).

4.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden nur Patienten

- (1) die an der Allgemein-, Viszeral- und Gefäß-Chirurgie des Universitätsklinikums Jena vom 01.01.1995 bis zum 31.12.2007 in Behandlung waren,
- (2) deren Tumorerkrankung von der Pathologie des Universitätsklinikums Jena oder einer externen pathologischen Einrichtung schriftlich eindeutig als „neuroendokriner Tumor“, „neuroendokrines Karzinom“ bzw. als „Karzinoid“, „Insulinom“ oder „Gastrinom“ klassifiziert worden waren.

Ausgeschlossen wurden 17 Patienten, bei denen keine eindeutige NET-Histologie in den Akten gefunden werden konnte.

Zwei weitere Tumoren stellten sich als Becherzell-Karzinoide (Adenoidkarzinoide) heraus und mussten daher ausgeschlossen werden (siehe Kapitel 2.4).

4.4 Statistik

Alle Patienten wurden prospektiv dokumentiert und retrospektiv analysiert. Der Nachbeobachtungszeitraum erstreckte sich bis zum Tod des Patienten bzw. bis zum 31.12.2009.

Es konnten 77 Patienten 5 Jahre nachbeobachtet werden, 25 Patienten 10 Jahre oder länger. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 65 Monate (Range 0 – 385 Monate).

Die Patientendaten wurden im statistischen Programm SPSS 15.0 & 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) zusammengeführt und einer univariaten Analyse unterzogen. Schätzungen von Überlebenswahrscheinlichkeiten und Rezidivraten erfolgten mit dem Kaplan-Meier-Verfahren, die Evaluierung von Unterschieden der Überlebenswahrscheinlichkeit mit dem

Log-Rank-Test. Zur Prüfung auf statistische Signifikanz diente der Chi-Quadrat-Test; p-Werte kleiner 0,05 wurden als statistisch signifikant betrachtet.

Das beobachtete Überleben errechnete sich aus der Zeitspanne von Monaten zwischen der Erstdiagnose und dem Tod jeder Ursache. Überlebende Patienten werden mit dem 31.12.2009 zensiert.

4.5 Prognostische Scores

4.5.1 ECOG-Score

Der Eastern Cooperative Oncology Group Score (ECOG-Score) dient zum Einschätzen des Allgemein- und Leistungszustands der Patienten (Oken et al. 1982). Er kann mittels einer Skala mit dem Karnofsky-Index verglichen werden. Die Patienten wurden, wenn möglich, anhand des in den Arztbriefen beschriebenen Zustandes bei Erstdiagnose eingeteilt (Tabelle 2).

Tabelle 2: Eastern Cooperative Oncology Group Score (ECOG)

ECOG-Score
0 Normale uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung.
1 Einschränkung bei körperlicher Anstrengung, aber gehfähig; leichte körperliche Arbeit bzw. Arbeit im Sitzen (z.B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit) möglich.
2 Gehfähig, Selbstversorgung möglich, aber nicht arbeitsfähig; kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen.
3 Nur begrenzte Selbstversorgung möglich; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden.
4 Völlig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden.
5 Tod

4.5.2 Charlson Comorbidity Score

Der altersangepasste Charlson Comorbidity Score ist ein Punktesystem, um die Menge der Begleiterkrankungen insbesondere von Tumorkranken vergleichbar zu machen und so ihre 1-Jahres-Sterblichkeit abzuschätzen. Er benötigt im klinischen Alltag lediglich 5-10 Minuten Zeitaufwand und kann direkt aus der Krankenakte erhoben werden. Je hö-

her der Score, desto höher die Sterbewahrscheinlichkeit nach einem Jahr (Charlson et al. 1987).

Die publizierte, stufenweise Zunahme des relativen Risikos, nach einem Jahr zu versterben, beträgt für die alterskorrigierte Version 1.45 ± 2.4 für jeden Punkt (Extermann 2000).

Er errechnet sich, indem man die Scores für die Komorbiditäten addiert und im Falle eines positiven Wertes noch mit einer weiteren Erhöhung von einem Punkt je Dekade über dem 50. Lebensjahr ergänzt (Hall et al. 2004).

4.6 Klassifikationen

Williams und Sandler schlugen 1963 erstmalig eine Klassifikation nach der Lokalisation vor. Sie teilten die Karzinoide ihrem embryologischen Ursprung folgend in die drei Kategorien des Vorderdarm (Atemwege, Magen, Duodenum, Gallengänge und Pankreas), Mitteldarm (weiterer Dünndarm, Appendix, Zäkum und proximales Kolon) und Hinterdarm (distales Kolon und Rektum) ein (Williams und Sandler 1963).

Diese Klassifikation wurde aber verlassen, da sie nicht auf die spezifischen Besonderheiten und Unterschiede der GEP-NET bestimmter Organe eingehen kann (Arnold 1997).

1980 kam eine neue WHO-Klassifikation, die ein Versuch war, die Tumoren besser zu ordnen, aber auch Verwirrung brachte, da Klinik und Pathologie sich über die Definition der „Karzinoide“ nicht einig waren (Klöppel 2003). Capella et. al brachten im Jahr 1995 Vorschläge zur Vereinheitlichung der Klassifikation für alle endokrinen, gastroenteropankreatischen Tumoren, und dies griff die WHO im Jahre 2000 auf (Capella et al. 1995, Klöppel et al. 2004). Nach der neuen Definition der „GEPNET“ bedeutete dies, dass man nicht mehr vor allem nach Funktion schaut („Welches Hormon wird produziert?“, z.B. Gastrin oder Serotonin), sondern dass man danach schaut, wie maligne der Tumor ist, den man nach bestimmten Gemeinsamkeitsmerkmalen vorbestimmt hat (Lokalisation, Histologie, Marker). Diese Tumoren werden auf diesem

Weg standardisiert und vergleichbar eingeteilt, um eine bessere Aussage über die Prognose machen zu können. Daran schloss sich als logischer Schritt im Jahre 2006 beginnend ein von der European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS; <http://www.enets.org>) ausgearbeitetes TNM System für diese Tumorgruppe an (Rindi et al. 2007, Rindi et al. 2006).

4.6.1 Extent of Disease nach SEERS-Register

Die Einteilung nach dem Ausmaß der Krankheit (extent of disease) wurde benötigt, um ein Staging nach Ausmaß der Tumorausbreitung zu ermöglichen (vergleiche (Quaedvlieg et al. 2001, Rothenstein et al. 2008)). Sie unterscheidet das Ausmaß in „local“, „regional“ und „distant“, d.h. die Patienten werden anhand der Ausbreitung in prognostisch unterscheidbare Gruppen geordnet. „Local“ bedeutet, dass noch keine Metastasen aufgetreten sind und der Tumor noch nicht in Nachbarorgane eingewachsen ist. „Regional“ bedeutet Einwachsen in Nachbarorgane und/oder regionale Metastasen nach TNM. „Distant“ schließlich ist ein Status bei Fernmetastasierung. Diese Klassifikation wird vom SEERS-Krebsregister in den USA benutzt (Edge SB et. al. 2011).

4.6.2 Einteilung der GEPNET des Magens

Für die GEPNET des Magens existiert eine unabhängige Klassifikation (Tab. 3), die wichtig ist, um klinisch die Therapie und Diagnostik an die Malignität des Tumors anpassen zu können, da die Prognose je nach Subtyp variiert (Rappel et al. 1995).

Tabelle 3: Einteilung der GEPNET des Magens (GET 1-4) aus (Klöppel und Scherübl 2010), nach (Ruszniewski et al. 2006)

	Gut differenzierte NET			Schlecht differenzierter NET
	Typ 1	Typ 2	Typ 3	Typ 4
Häufigkeit	70–80%	5–6%	14–25%	6–8%
Eigenschaften	Meist <1 cm, multipel	Meist <1 cm, multipel	Oft >2 cm, solitär	>2 cm, solitär, oft exulzeriert
Assoziationen	chronisch-atrophische Gastritis	MEN1/ZES	Keine	Keine
Histologie	Gut differenziert, meist G1	Gut differenziert, meist G1	Gut bis mäßig differenziert, G1/G2	Schlecht differenziert, G3
Gastrin i.S.	(Sehr) hoch	(Sehr) hoch	Normal	Normal
Magen-pH	Anazid	Hyperazid	Normal	Normal
Metastasen	<10%	10–30%	50–100%	80–100%
Tumorbedingte Todesfälle	Keine	<10%	25–30%	>50%

4.6.3 WHO-Klassifikation (adaptiert)

Die WHO-Klassifikation unterteilt die GEP-NET nach der Wuchsform der Zellen in drei Stadien (Tab. 4): hoch-differenzierte neuroendokrine Tumoren mit gutartigem Verhalten (1a), hoch-differenzierte neuroendokrine Karzinome niedriger Malignität (1b) und niedrig-differenzierte Karzinome mit hoher Malignität (2).

Tabelle 4: WHO-Klassifikation (2000) der GEPNET aus (Klöppel et al. 2004)

WHO Grad	Definition
1a	Well-differentiated neuroendocrine tumor
1b	Well-differentiated neuroendocrine carcinoma
2	Poorly differentiated neuroendocrine carcinoma

Eine leicht modifizierte Fassung der WHO-Klassifikation (s.u.) liegt unserer Einteilung zugrunde, und die Einteilung der Tumoren in diese Grade erfolgt anhand der Merkmale in den Tab. 5 & 6.

Tabelle 5: Modifizierte WHO-Klassifikation des Gastrointestinaltraktes
(Klöppel et al. 2007)

Biologisches Verhalten	Metastasen	Invasion der Muscularis propria	Histologie (Differenzierungsgrad)	Tumorgröße (cm)	Angioinvasion	Ki-67 index (%)	Hormonales Syndrom
Benigne	-	-	Gut differenziert	≤ 1 (a)	-	<2	- (a)
Benigne/niedrig maligne	-	-	Gut differenziert	≤ 2	-/+	<2	-
Niedrig maligne	+	+ (b)	Gut differenziert	≥ 2	+	>2	+
Hoch maligne	+	+	Schlecht differenziert	Jede	+	>20	-

(a) Ausnahme: maligne duodenale Gastrinome sind normalerweise kleiner als 1 cm und auf die Submucosa begrenzt

(b) Ausnahme: gutartige NETs der Appendix infiltrieren die Muscularis propria in der Regel

Die Zeilen „benigne“ und „benigne oder niedrig-gradig maligne“ beziehen sich auf hoch-differenzierte neuroendokrine Tumoren mit gutartigem Verhalten (WHO Grad 1a). (Klöppel et al. 2007)

Tabelle 6: Modifizierte WHO-Klassifikation der GEPNET des Pankreas
(Klöppel et al. 2007)

Biologisches Verhalten	Metastasen	Invasion von Nachbarorganen (a)	Histologie (Differenzierungsgrad)	Tumorgröße (cm)	Angioinvasion	Ki-67 index (%)	Hormonales Syndrom
Benigne	-	-	Gut	≤ 1	-	<2	- / + (b)
Benigne/niedrig maligne	-	-	Gut	> 2	-/+	<2	- / + (c)
Niedrig maligne	+	+	Gut	>3	+	>2	+ (c)
Hoch maligne	+	+	Schlecht	Jede	+	>20	-

(a) Invasion umliegender Organe (z.B. Duodenum, Magen); (b) Insulinome;

(c) Insulinome und andere funktionell-aktive Tumoren

Die Zeilen „benigne“ und „benign or low-grade malignant“ beziehen sich auf hoch-differenzierte neuroendokrine Tumoren mit gutartigem Verhalten (WHO Grad 1a).

Eine Änderung der in dieser Arbeit benutzten, adaptierten Fassung der WHO-Klassifikation ist, dass der KI-67 Index auf >20 % statt >30 % festgelegt wurde, um hochgradig maligne Tumoren zu definieren (Tab. 6) (Klöppel et al. 2004, Klöppel et al. 2007).

4.6.4 ENETS Grading

Das ENETS-Grading stuft die Tumoren nach Wachstumsfraktion im Tumorpräparat in drei Malignitätsgrade ein (Tab. 7). Es wurde angepasst und komprimiert übernommen in die aktuellen UICC TNM Guidelines (Wittekind und Meyer 2010).

Tabelle 7: ENETS-Grading nach (Rindi et al. 2007).

Grad	Mitosenzahl (10 HPF)*	Ki-67 index (%) **
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

* 10 HPF (High Power Field) = 2mm², mindestens 40 Felder (bei 40x Vergrößerung) evaluiert in Arealen der größten mitotischen Dichte; ** MIB1 Antikörper; % von 2000 Tumorzellen in Arealen der größten Kernmarkierung.

4.6.5 ENETS TNM-Richtlinien

Die ENETS-TNM ist ein Klassifikationssystem, dass sich an dem Ausmaß der lokalen Invasion eines Tumors und dem Vorhandensein von Nah- und Fernmetastasen orientiert (beispielhaft siehe Tab. 8). Die ENETS-TNM hängt von der Lokalisation des Primärtumors ab (Tab. 8). Die ENETS-TNM ist der Vorläufer der 2010 erschienen TNM-Klassifikation für gastrointestinale neuroendokrine Tumoren (Wittekind und Meyer 2010).

Tabelle 8: ENETS-TNM nach (Plöckinger und Bechstein 2007)

	Lokalisation des Primärtumors					
	Magen	Duode-num, proxima-les Jeju-num	Pankreas	Distales Jeju-num, Ileum	Kolon, Rektum	Appendix
T – Primärtumor						
T1	Lamina propria oder Submukosa und ≤1cm		Tumor beschränkt auf Pankreas und <2cm	Mucosa oder Submukosa und ≤1cm	Mucosa oder Submukosa T1a <1cm T1b 1-2cm	Tumor ≤ 1cm befällt Submukosa und Muscularis propria
T2	Muscularis propria oder Subserosa oder ≥1cm	Muscularis propria oder > 1cm	Tumor beschränkt auf Pankreas und Größe 2-4 cm	Muscularis propria oder >1cm	Muscularis propria oder >2cm	Tumor ≤ 2 cm befällt Submukosa, Muscularis propria und/oder befällt minimal (bis zu 3 mm) Subserosa/Meso appendix
T3	Serosa	Pankreas oder Retroperitoneum	Tumor beschränkt auf Pankreas und Größe > 4 cm oder befällt Duodenum oder Gallengang	Subserosa	Subserosa / perikolisches/perirektales Fett	Tumor >2cm und/oder befällt ausgedehnt (über 3mm) Subserosa/Meso appendix
T4	benachbarte Strukturen	Peritoneum oder andere Organe	benachbarte Organe (Magen, Milz, Kolon; Nebenniere) oder Wände großer Gefäße (Truncus coeliacus oder A. mesenterica superior)	Peritoneum oder andere Organe	unmittelbar andere Organe/Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum	Peritoneum oder andere Organe
	Für jedes T bei multiplen Tumoren (m) hinzufügen					
N – Regionale Lymphknoten						
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen					
N1	Regionale Lymphknotenmetastasen					
M – Fernmetastasen						
M0	Keine Fernmetastasen					
M1	Fernmetastasen					

Aus diesem TNM-System ist für jede o.g. Region (siehe Tab. 8) ein spezifisches Staging-System entwickelt worden, das die Patienten in unterschiedliche prognostische Stadien eingruppiert, hier beispielhaft für die Region des distalen Jejunums/Ileums wiedergegeben (Tab. 9).

Tabelle 9: Stadien-Einteilung am Beispiel von distaler Jejunum/Ileum-Region (Rindi et al. 2007).

Stadium	T- Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2	N0	M0
Stadium IIB	T3	N0	M0
Stadium IIIA	T4	N0	M0
Stadium IIIB	Jedes T	N1	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Wegen des Umfangs dieser Systeme in Bezug auf alle anderen Lokalisationen sei auf die die Literatur verwiesen (Rindi et al. 2007, Rindi et al. 2006).

5 Ergebnisse

Es wurden einhunderterteinundvierzig Patienten mit GEP-NET analysiert, die in den Jahren 1995 bis 2007 in der Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie in Jena in Behandlung gewesen waren (Abb. 7).

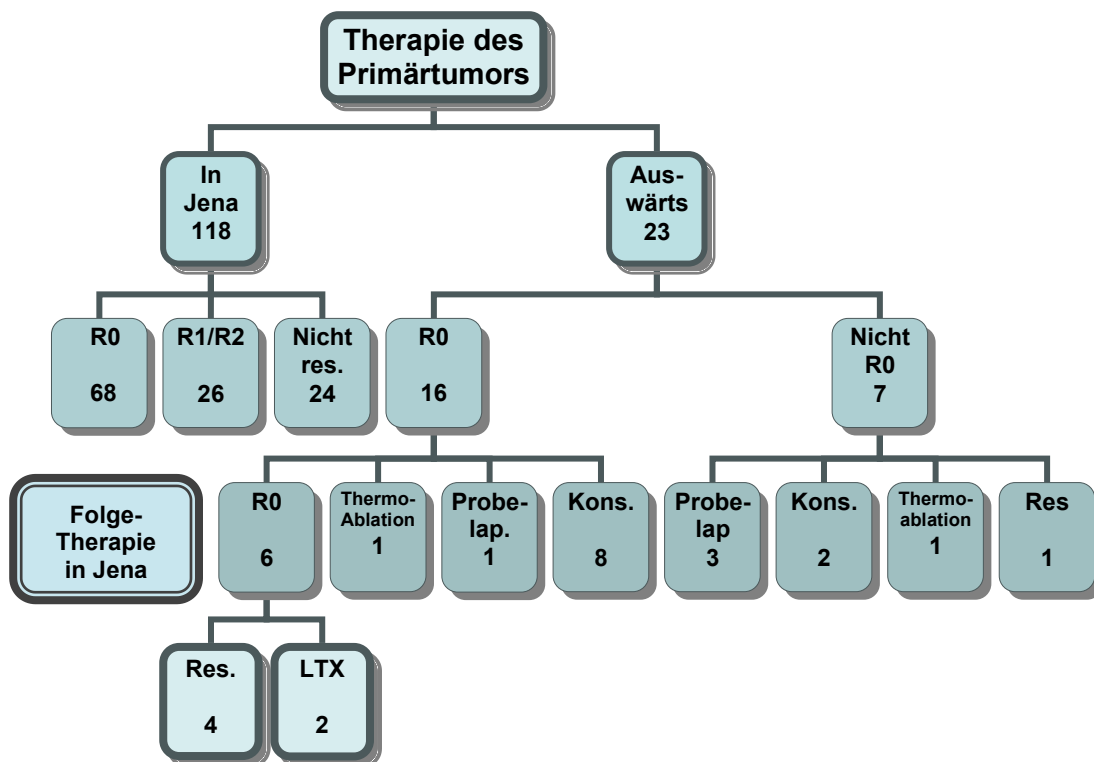


Abbildung 7: Übersicht über die Behandlung des Gesamtkollektivs

Alle Patienten hatten eine histopathologisch abgesicherte Diagnose eines gastroenteropankreatischen neuroendokrinen Tumors.

118 Patienten kamen in die Universitätsklinik Jena zur Behandlung des Primärtumors, bei 23 Patienten wurde dieser vorher auswärts behandelt.

Von den 118 in Jena am Primärtumor behandelten Patienten wurden 68 R0-reseziert. Bei 26 Patienten wurden Residualtumor oder Metastasen nach Resektion belassen (R1/2). Bei den restlichen 24 Patienten war der Tumor bereits so weit fortgeschritten, dass eine operative Entfernung nicht mehr möglich war.

Von den 23 auswärts am Primärtumor operierten Patienten wurden 16 Patienten R0-reseziert, während dies bei sieben dieser Patienten nicht der Fall gewesen war.

Bei diesen 16 Patienten wurde in Jena in sechs Fällen nach Rezidivoperationen eine R0-Situation erreicht, zweimal durch eine Lebertransplantation (LTX) und viermal durch eine Resektion der Metastase.

Bei 92 der 141 Patienten wurde in Jena der Primärtumor entfernt. Eine exakte Erfassung der präoperativen Merkmale zur Therapie des Primärtumors war zumeist nur für diese Patienten möglich.

Es konnten 107 Fälle des Kollektivs an das bundesweite NET-Register (<http://www.net-register.org>) mit Sitz in Berlin übergeben werden. Jena ist eines der Zentren mit im bundesweiten Vergleich hohen Fallzahlen (Abb. 8).

Übersicht der besuchten Behandlungszentren

Ort	Zentrum / Abteilung (Leitung)	Ansprechpartner	Erfasste Fälle
Berlin	Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum Med. Klinik m. S. Hepatologie u. Gastroenterologie, Interdisziplinäres Stoffwechsel-Centrum	Dr. med. Ulrich-Frank Pape Prof. Bertram Wiedenmann	383
Marburg	Universitätsklinikum Gießen u. Marburg, Standort Marburg Zentrum f. Innere Medizin, Klinik f. Gastroenterologie, Endokrinologie u. Stoffwechsel	Dr. med. Anja Rinke	235
Heidelberg	Universitätsklinikum Heidelberg Chirurgische Universitätsklinik, Abt. f. Allgemein-, Viszeral- u. Unfallchirurgie Med. Universitätsklinik, Innere Medizin I, Abt. f. Endokrinologie u. Stoffwechsel	PD Dr. Jürgen Weitz Dr. med. Berend Isermann	166
Bad Berka	Zentralklinik Bad Berka GmbH Klinik f. Innere Medizin, Gastroenterologie u. Endokrinologie Klinik f. Nuklearmedizin - PET-Zentrum Klinik f. Innere Medizin, Hämatologie/Onkologie	Prof. Dr. med. Dieter Hörsch Prof. Dr. med. Richard P. Baum PD Dr. med. Patricia Grabowski	149
Düsseldorf	Universitätsklinikum Düsseldorf d. Heinrich Heine Universität Klinik f. Allgemein- u. Viszeralchirurgie Med. Klinik u. Poliklinik, Klinik f. Gastroenterologie, Hepatologie u. Infektiologie	Dr. med. Andreas Raffel Dr. Markus Krausch	128
München	Klinikum der Ludwig-Maximilians Universität, Großhadern Med. Klinik u. Poliklinik II	PD Dr. med. Christoph Auernhammer	124
Jena	Klinikum der Fr. Schiller Universität Jena Klinik f. Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie Tumorzentrum Klinik f. Allgemein-, Visceral- und Gefäßchirurgie	Dr. Christine Wurst PD Dr. Annelore Altendorf-Hofmann Prof. Dr. Utz Settmacher	107

Abbildung 8: Übersicht der sieben größten Kliniken von insgesamt 31 registrierten Behandlungszentren mit retrospektiver Datenaufnahme im Deutschen NET-Register; Gesamtzahl der erfassten Fälle 2368 (Stand Dezember 2010) (<http://www.net-register.org>, interner Bereich)

5.1 Jahr der Ersttherapie

Erst ab dem Jahre 1995 wurden alle Tumoren über das Tumorregister der Allgemein-, Viszeral- und Gefäß-Chirurgie in Jena systematisch erfasst, kolorektale Karzinome und polypöse Tumoren des Dickdarms ab 1990.

Tabelle 10: Übersicht der behandelten Patienten pro Jahr

Jahr der Ersttherapie in Jena	Häufigkeit
1991	2
1992	1
1995	5
1996	8
1997	11
1998	5
1999	19
2000	8
2001	12
2002	9
2003	5
2004	14
2005	2
2006	6
2007	11
Gesamt	118

Seit 1995 wurden durchschnittlich 9 neue Patienten pro Jahr gesehen (Tab. 10).

5.2 Alter und Geschlechtsverteilung

Das mediane Alter bei Erstdiagnose betrug 59 Jahre (Range 19-83 Jahre; Abb. 9). Es waren mehr Männer als Frauen in der Gruppe vertreten (80/141; 57%).

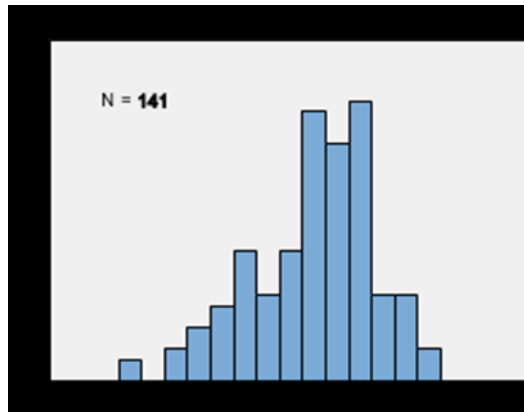


Abbildung 9: Alter bei Diagnosestellung

5.3 Familiäre Syndrome

Von den familiären Syndromen, die gehäuft mit GEP-NET vergesellschaftet sind (siehe Kapitel 1.7), konnten bei unseren Patienten drei Fälle nachgewiesen werden (alle primär in Jena behandelt). Es waren ein Patient mit MEN-1 sowie zwei Patienten mit Neurofibromatose Typ 1 bekannt. Das Von-Hippel-Lindau-Syndrom sowie die tuberöse Sklerose kamen im Krankengut nicht vor.

5.4 Präoperative Befunde

Die meisten der in Jena behandelten Patienten war in einem guten klinischen Zustand (ECOG Score 0 oder 1 in 85% der Patienten) und hatten keine Nebenerkrankungen (Charlson-Comorbidity Score 0 (null) in 58% der Fälle). Die Mehrzahl der Patienten (78%) hatte keine oder nicht für GEPNET spezifische Symptome bei Diagnosestellung, jedoch deuteten die Symptome häufiger allgemein in die Richtung einer Malignität (Tab. 11).

Tabelle 11: Übersicht über die präoperativen Befunde der Patienten, die zur Primärbehandlung nach Jena kamen (n = 118)

	Häufig- keit	Prozent
ECOG		
Score 0	82	72%
Score 1	15	13%
Score 2	11	10%
Score 3	5	4%
Score 4	1	1%
Charlson Comorbidity Score		
Score 0	67	58%
Score 1	3	3%
Score 2	7	6%
Score 3+	39	34%
Hauptsymptom bei Diagnose		
inzidenteller Befund	36	32%
Syndrom	25	22%
Oberbauchbeschwerden	21	18%
Stuhlnunregelmäßigkeiten	8	7%
Blut im Stuhl / Anämie	8	7%
Gewichtsverlust	5	4%
Ileus / akutes Abdomen	4	4%
Nachtschweiß	2	2%
Symptome andere Tumoren	2	2%
Ikterus	1	1%
Palpabler Tumor	1	1%
Malaise	1	1%

Der Charlson-Comorbidity Score war in 114 Fällen (97%), der ECOG-Score in 116 Fällen (98%) bekannt. Zu Hauptsymptomen bei Diagnose konnte in 114 (97%) Fällen eine Aussage getroffen werden. Als Stuhlnunregelmäßigkeit wurde vor allem eine Diarrhö bezeichnet, die nicht einem Karzinoid-Syndrom zugeordnet werden konnte.

5.5 Synchrone Metastasen

61 (43%) der 141 Patienten hatten bereits bei Diagnosestellung Fernmetastasen (Tab.12).

Tabelle 12: Synchrone Metastasen (n = 141)

Lokalisation	Anzahl	Prozent
Keine Fernmetastasen	80	57%
Leber allein	36	26%
Fernlymphknoten allein	4	3%
Peritoneum allein	5	4%
Lunge / Pleura	1	1%
Leber & Fernlymphknoten	2	1%
Leber & Peritoneum	7	5%
Leber & Knochen	1	1%
Leber & Lunge / Pleura	1	1%
Diffuse Dissemination	4	3%

Wenn Fernmetastasen vorkamen, war meist die Leber betroffen (51 Patienten, 84% der Fälle), gefolgt von peritonealen Metastasen (12 Patienten, 20% der Fälle) und Fernlymphknoten (7 Patienten, 11%). Fernmetastasen in Lunge (3 Patienten, 5%), Knochen (2 Patienten, 3%) Gehirn (1 Patient, 1%) und Genitaltrakt (1 Patient, 1%) waren selten. Diffuse Dissemination wurde definiert als Fernmetastasen in mindestens 3 bekannten Lokalisationen.

5.6 Lokalisation des Primärtumors

Die Lokalisationsverteilung (Abb. 10) orientiert sich an den ENETS Consensus Guidelines (Rindi et al. 2006, Rindi et al. 2007).

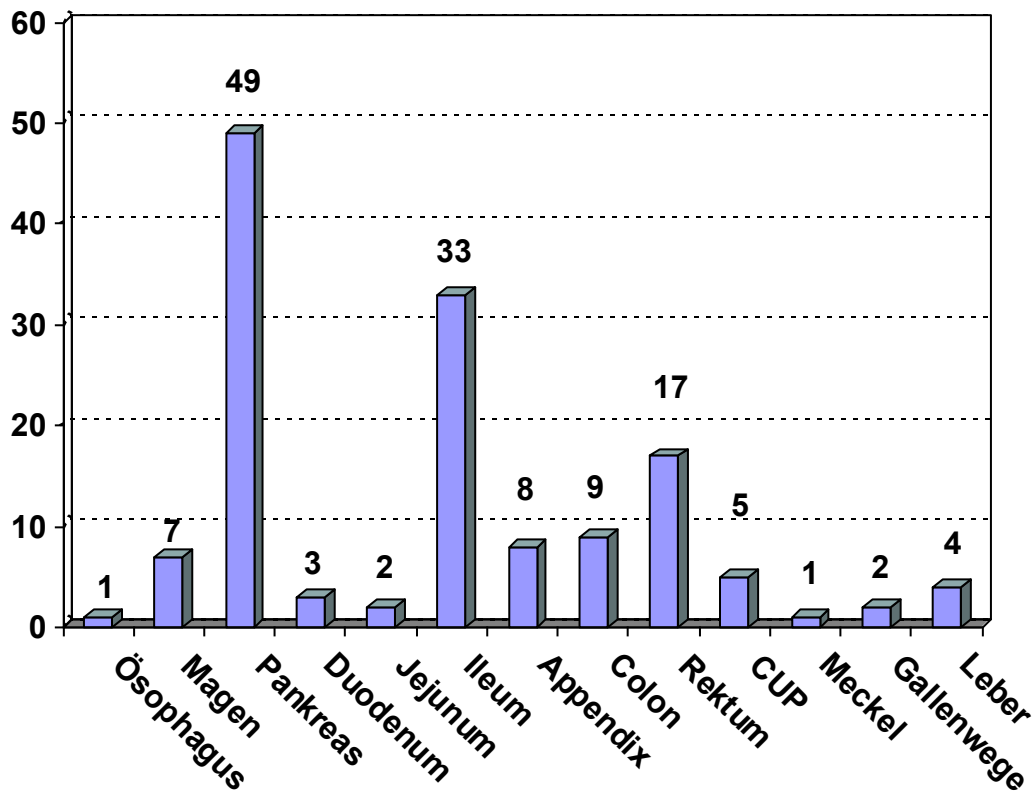


Abbildung 10: Verteilung der Lokalisation der Primärtumoren von allen 141 Patienten

Lediglich ein Patient hatte ein niedrig differenziertes neuroendokrines Karzinom des Ösophagus mit alleiniger Positivität für Synaptophysin.

Im Magen waren insgesamt sieben neuroendokrine Tumoren im Kollektiv anwesend. Gefunden wurden drei Magen-NET Typ 1, zwei Tumoren vom Typ 3 und weitere zwei Tumoren vom Typ 4. Der Typ 2 war in unserem Patientengut nicht vorhanden (Klöppel und Clemens 1996, Rindi et al. 1996, Klöppel et al. 2007).

Im Pankreas waren 49 Tumoren lokalisiert, hier fanden sich alle Insulinome und Gastrinome.

Es gab zwei duodenale NET, die auch direkt im Duodenum saßen, sowie einen duodenalen NET, der in die Papilla vateri eingewachsen war. Es fiel auf, dass zum Zeitpunkt der Erstdiagnose bei keinem dieser Tumoren ein Nachweis von Metastasierung vorhanden war und auch alle „lokalisiert“ blieben.

Im Vergleich zu den duodenalen NET waren die zwei NET im Jejunum bereits in einem Fall regionär, im anderen Fall fernmetastasiert.

Im Ileum waren 33 GEPNET zu finden, die zweitgrößte Gruppe nach Lokalisation in unserem Patientenkollektiv. Es waren 76% (13 Patienten) der Karzinoide im Ileum lokalisiert.

Es wurden insgesamt acht GEPNET der Appendix gefunden, von diesen allerdings sieben inzidentell unter der Operation, ohne dass der Tumor vorher bekannt war. Der einzige nicht-inzidentell gefundene Appendix-NET war schlecht differenziert, bereits fernmetastasiert und damit im ENETS Stadium IV.

Es gab einen klaren Unterschied zwischen den NET von Kolon und Rektum. Im Rektum wurden in Jena viele kleine T1-NET entfernt, die mit transanaler endoskopischer Mikrochirurgie (TEM) kuriert wurden. Im Gegensatz dazu waren die GEPNET des Kolons bereits tief infiltriert oder fernmetastasiert und mit einer Ausnahme bereits alle im ENETS Stadium IIIb.

In 5 Fällen (4%) konnte bei Anwesenheit von histologisch eindeutigen NET-Metastasen in Leber und/oder Peritoneum kein Primum gefunden werden. Bei einem Patienten hatte bereits bei Erstdiagnose eine „diffuse Dissemination“ in mehr als zwei Organen stattgefunden.

Ein bei Aufnahme 46-jähriger Patient hatte einen inzidentell unter schmerzhaftem akutem Abdomen (Appendizitis) gefundenen, kleinen hochdifferenzierten, Synaptophysin-, Chromogranin-, und NSE-positiven Grade-1-NET in einem Meckel-Divertikel am Ileum (dort in der weiteren Auswertung mit einbezogen).

Es gab zwei neuroendokrine Gallenwegstumoren, einen in der Gallenblase und einen an der Hepatikusgabel, beide Chromogranin- und NSE-positiv, niedrig differenziert und mit Nekrosen in der Histologie.

Vier Tumoren wurden als Primum der Leber gewertet.

5.7 Funktionelle Aktivität

Eine Aussage zur Funktionalität konnte bei allen Patienten getroffen werden (Tab. 13). Es hatten 108 (77%) Patienten einen nicht-funktionellen Tumor. Von den übrigen 33 Patienten (23%), die einen funktionellen Tumor hatten, zeigten 17 Patienten (12%) ein Karzinoid-Syndrom (funktionelles Karzinoid), 13 Patienten (9%) hatten ein Insulinom-Syndrom (Insulinom) entwickelt und lediglich 3 Patienten (2%) präsentierten ein Zollinger-Ellison-Syndrom (Gastrinom).

Tabelle 13: Funktionelle Aktivität der Tumoren (Syndrome; n = 141)

Funktionalität	Anzahl (%)
Nicht-funktionell	108 (77%)
Karzinoid	17 (12%)
Insulinom	13 (9%)
Gastrinom	3 (2%)

In der Gruppe der nicht funktionell aktiven Tumoren sind je ein Verdachtsfall eines VIPoms, Glukagonoms und, Gastrinoms enthalten, die sich allerdings aufgrund der retrospektiven Auswertung nicht sicher darstellen ließen. Die Funktionalität hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Dignität der Tumoren (Tab. 14).

Tabelle 14: Verteilung der Dignität der Tumoren in Abhängigkeit vom der funktionellen Aktivität

Dignität	Funktionell nicht aktiv		Funktionell aktiv		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Benigne	29	27%	11	33%	40	28%
Maligne	79	73%	22	66%	101	72%
Gesamt	108	100%	33	100%	141	100%

Von den 17 Patienten mit Karzinoiden entwickelte nur ein Patient die komplette Symptomentrias eines Karzinoid-Syndroms: Durchfall, Flush und expiratorische Beschwerden, zusätzlich ein Hedinger-Syndrom

(Rechtsherzendokardfibrose, siehe S. 18). Ein weiterer Patient zeigte den Komplex ohne Flush-Symptomatik mit zusätzlichem Hedinger Syndrom. Acht Patienten zeigten „Flush“-Symptome und Diarrhö allerdings ohne dokumentierte respiratorische Beschwerden und Rechtsherzendokardfibrose, und bei weiteren 7 Patienten zeigte sich lediglich eins der drei genannten Symptome, bei allerdings histologisch gesichertem Karzinoid. Bei 14 der Patienten mit Karzinoidtumoren wurden auch eindeutig pathologische Laborwerte entweder für 5-HIAA oder Serotonin gemessen, was für alle der Patienten mit lediglich einem Symptom zutraf.

Bei den Rektum-NET sind im Einklang mit der Literatur keine Karzinoid-Syndrome vorgekommen, jedoch mehrmals (5 Patienten) eine teils tägliche und langfristige Diarrhö in der Vorgeschichte.

Die Insulinome zeigten ausnahmslos die typische hypoglykämische Symptomatik mit Benommenheit, Bewusstseinsstörungen und z.T. Krämpfen und Komas, die unter Kohlenhydratzufuhr rückläufig war.

Die drei Gastrinome zeigten alle das typische Zollinger-Ellison-Syndrom und erhöhte Gastrin-Werte in der Diagnostik.

Fast alle (97%) der Patienten mit funktionellem Syndrom wurden einer Primärbehandlung in Jena unterzogen (Tab. 15). Die 23 Patienten, deren Primärbehandlung außerhalb erfolgte und die später überwiesen wurden, hatten nur in einem Fall ein klinisches Syndrom.

Tabelle 15: Funktionelle Aktivität nach Ort der Primärtherapie

	Primärbehandlung in Jena		Primärbehandlung auswärts		Gesamt	
Funktionell	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Nein	86	73%	22	96%	108	77%
Ja	32	27%	1	4%	33	23%
Gesamt	118	100%	23	100%	141	100%

5.8 Stellenwert der Endoskopie

Bei 37 von 141 der Patienten (26%) wurde der Tumor durch Gastro-duodenoskopie oder Koloskopie dargestellt. Etwa 47% dieser Tumoren war im ENETS Stadium I (17/36), im Vergleich zu nur 33/137 Patienten in der Gesamtkohorte, die sich im ENETS Stadium I (24%) befanden. Nur 14/89 (16%) der Patienten, deren Tumor nicht durch Endoskopie dargestellt worden war, waren im Stadium I.

5.9 Chirurgische Therapie

Von den 92 in Jena resezierten Primärtumoren waren 44 (48%) bereits präoperativ als GEP-NET identifiziert worden, bei 27 (29%) Patienten war präoperativ ein Tumor bekannt, aber nicht dessen Entität. Bei 21 Patienten (23%) wurde der NET während einer Operation aus anderen Gründen entdeckt.

5.9.1 Therapie des Primärtumors

Bei insgesamt 102 der 141 Patienten wurden Primärtumor und/oder Metastase in kurativer Intention reseziert. Von der Gesamtheit der 118 primär in Jena behandelten Patienten wurde bei 92 Patienten der Primärtumor reseziert. Bei zwei Patienten wurden nur palliativ Metastasen reseziert, da der Primärtumor nicht auffindbar war. Bei den 92 Patienten, bei denen kurative Operationen am Primärtumor durchgeführt wurden, wurden in Jena in 13 Fällen zusätzlich Metastasen operativ entfernt: dreimal wurden Lebermetastasen und einmal eine Lymphknotenmetastase reseziert, dreimal wurde eine Lebersegmentresektion, fünfmal eine Hemihepatektomie und einmal eine Lebertransplantation (LTX) durchgeführt.

Bei den 23 primär auswärts behandelten Patienten wurden bei acht Patienten Metastasen in Jena entfernt. In einem Fall wurde eine Lebermetastase exzidiert, zweimal wurden Lebersegmentresektionen-, dreimal

Hemihepatektomien-, einmal eine Lebertransplantation- sowie einmal eine Multiviszeraltransplantation durchgeführt.

Es wurden in Jena daher 21 Metastasenresektionen in kurativer Intention durchgeführt.

5.9.2 Primärtumor-Operationen in Jena

Es kam aufgrund des großen Lokalisationsspektrums der GEPNET eine Vielzahl an Operationstechniken zum Einsatz (Tab 16).

Tabelle 16: Primärtumorbehandlung in Jena und auswärts

Art der Operation	Primär-Behandlung in Jena	Primär-Behandlung auswärts
Lokale Resektion + TEM	23 (25%)	5 (23%)
Gastrektomie	2 (2%)	1 (4%)
Dünndarmteilresektion	13 (14%)	3 (14%)
Pankreas(teil)resektion + Whipple	22 (24%)	6 (27%)
Appendektomie	4 (4%)	1 (4%)
(Hemi)Kolektomien + Ileozäkalresektionen	21 (23%)	5 (23%)
Abdomino-perineale Rektumexstirpation	2 (2%)	0
Leberteilresektion + LTX	5 (5%)	1 (4%)
Gesamzahl Eingriffe	92 (100%)	22 (100%)

Bei fünf Patienten wurden in Jena gleichzeitig sowohl das Primum als auch eine Metastase reseziert. Hierzu gehören ein Patient mit Dünndarmresektion plus Lebertransplantation, ein Patient mit Pankreaslinksresektion plus atypische Leberteilresektion, ein Patient mit lokaler Exzision des Primums plus atypischer Leberteilresektion, einem Patienten mit Pankreaslinksresektion plus Hemihepatektomie und schließlich ein Patient mit Dünndarmresektion plus Leberteilresektion.

In 80 Fällen (87%) konnte der Patient nach Operation am Primärtumor in Jena komplikationslos entlassen werden. Re-Eingriffe wegen Komplikationen (z.B. Wunddehiszenz, Wundinfektion oder Nachblutung muss-

ten in 12 Fällen (13%) vorgenommen werden: in 7 Fällen einmal, in einem Fall zweimal, in drei Fällen dreimal und in einem Fall viermal.

Drei der 12 oben beschriebenen primär in Jena behandelten Patienten, bei denen Komplikationen auftraten, sind postoperativ verstorben. In allen drei Fällen trat der Tod nach dringlichen bzw. nach Notfalleingriffen wg. Ileus- oder Subileussyndrom auf. Ein Patient verstarb bei Insuffizienz der Kolonanastomose bei hochgradig stenosierendem Adenokarzinom des Kolon als Primum. In einem weiteren Fall trat ein respiratorischer Globalinfarkt auf dem Boden einer postoperativen, eitrigen Pneumonie mit MRSA (Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus) auf. Alle drei Patienten hatten einen hohen Charlson-Comorbidity Score (4, 4, 8) und waren bereits über 70 Jahre alt (78, 78 und 83 Jahre).

5.9.3 R-Klassifikation der Primärtumorresektate

Bei 68 Patienten (74 %) der 92 in Jena am Primärtumor resezierten Patienten wurde eine R0-Resektion erreicht. Bei den restlichen 24 Fällen (26%) fand sich in 5 Fällen (21%) noch mikroskopisch nachweisbares Residualtumorgewebe in den Resektionsrändern (R1). In 19 Fällen (79%) war makroskopisches Residualtumorgewebe intraoperativ und/oder in der Histologie bekannt geworden oder unmittelbar postoperativ festgestellt worden (R2-Resektion).

5.10 Metastasen-Therapie in Jena

Von den insgesamt 23 Resektionen von Metastasen wurden 21 an der Leber, zwei an Lymphknotenmetastasen durchgeführt (Tab. 34). Bei 13 Patienten wurde zusätzlich zu einer Primärtumoroperation eine Resektion von Metastasen durchgeführt. Bei zwei Patienten wurden bei nicht-auffindbarem Primärtumor lediglich Metastasen in palliativer Intention reseziert (Debulking).

Bei primär außerhalb behandelten Patienten wurde siebenmal eine Resektion von Metastasen in kurativer Intention durchgeführt. Nach alleiniger Operation an Metastasen mussten in zwei Fällen Re-Eingriffe erfolgen. Es gab keinen postoperativen Todesfall nach alleiniger Resektion von Metastasen. Die fünf Tumoren mit CUP wurden nicht operativ behandelt.

Tabelle 34: Operationstechniken an Metastasen

Operation	Anzahl (n = 23)
Hemihepatektomie	9 (39%)
Lebersegmentresektion	6 (26%)
Metastasenexzision	5 (22%)
Lebertransplantation	2 (9%)
Multiviszeraltransplantation	1 (4%)

Von den Metastasenexzisionen wurden vier an der Leber durchgeführt. In zwei Fällen wurde eine solitäre Lymphknotenmetastase reseziert.

Von den 8 primär außerhalb behandelten-, in Jena metastasektomierten Patienten konnten 4 (50%) R0-reseziert werden. Bei den Patienten, bei denen in Jena kurativ Primärtumor und Fernmetastasen reseziert worden waren (ein- oder zweizeitige Operation), handelte es sich in 62% um eine R0-Resektion, in 38% um eine R2-Resektion.

5.11 Transplantationschirurgie

16 Patienten wurden zur Lebertransplantation evaluiert. Es wurden drei Lebertransplantationen und eine Multiviszeraltransplantation durchgeführt. Die Lebertransplantation ist als Behandlungsoption in aktuellen Leitlinien enthalten (Steinmüller et al. 2008). Zwei Lebertransplantationen wurden nach auswärtiger Entfernung des Primärtumors durchgeführt, die dritte bei einem Patienten mit Dünndarmtumor, wobei hier der Primärtumor zufällig bei Exploration des Situs vor der Transplantation entdeckt und entfernt wurde.

Im September des Jahres 1998 wurde eine 41-jährige Patientin wegen eines Rezidivs eines neuroendokrinen Gallengangstumors einer Multiviszeraltransplantation unterzogen (Leber, Pankreas, subtotale Magenresektion, Duodenum) (Kornberg et al. 2001).

In Jena selbst wurden elf Mal lokale Methoden angewandt, um die Tumormast zu verringern. Zur Zerstörung des Metastasengewebes wurde fünfmal die Thermoablation, dreimal die LITT (Laser-induced-thermotherapy), zweimal die transarterielle Chemoembolisation (TACE) und einmal die RFA (Radiofrequenzablation) angewandt. Sieben dieser Patienten waren zur primären Behandlung in Jena, viermal wurde der Patient nach auswärtig primärer Behandlung in Jena behandelt.

5.12 Befunde am Primärtumorresektat

Von den 141 Patienten war in 127 Fällen (90%) mindestens eine eigene Histologie samt Befundung aus dem Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Jena vorhanden, in den restlichen 14 Fällen musste auf Histologien von externen Pathologien zurückgegriffen werden.

5.12.1 Anzahl der Tumoren

Knapp 11 % der Tumoren lagen als multiple Tumorknoten vor, während die große Mehrheit der Tumoren einzelne, solitäre Tumorknoten waren (Tab. 17).

Tabelle 17: Häufigkeit multipler Tumoren im Resektat

Anzahl der Tumoren	Primär-Behandlung in Jena n = 108	Alle Patienten
Solitäre Tumoren	95 (86%)	114 (88%)
Multiple Tumoren	13 (14%)	15 (11%)

Informationen zur Anzahl der Primärtumoren, multipel oder solitär, gab es bei 129 Patienten (91%).

5.12.2 Größter Tumordurchmesser

Der Tumordurchmesser, der für die WHO-Klassifikation und die TNM-Klassifikation erforderlich ist, kann genau nur am Resektat bestimmt werden. Die Mehrzahl der Tumoren war bereits größer als 2cm im Durchmesser (Tab. 18). Bei den CUP ist eine Größenangabe zum Primärtumor nicht möglich.

Tabelle 18: Größe des Primärtumors

Größe d. Primärtumors	Primärbehandlung in Jena n = 110	Alle Patienten n = 129
≤1 cm	25 (23%)	28 (22%)
>1 cm bis ≤2 cm	24 (22%)	27 (21%)
>2 cm	61 (55%)	74 (57%)

In der Gruppe der in Jena primär behandelten 118 Patienten war der Tumordurchmesser des Primärtumors in 110 Fällen (93%) bekannt, im Gesamtkollektiv (n = 141) in 129 Fällen (91%).

5.12.3 Invasionstiefe des Tumors

Immerhin 72% der sich im Gastrointestinaltrakt befindlichen Tumoren war bereits in die Muscularis propria eingewachsen (Tab. 19).

Tabelle 19: Muscularis-propria-Invasion

Invasion der Muscularis propria	Primär-Behandlung in Jena n = 57	Alle Patienten
Ja	40 (70%)	48 (72%)
Nein	17 (30%)	19 (28%)

Informationen zum Invasionsstatus der Muscularis propria gab es bei 67 von 141 Patienten. Es gibt viele Lokalisationen, die eine solche Klassifikation nicht zulassen (nicht im GIT befindliche Tumoren). Dies mit einbezogen sind 14 Patienten (17% der gastrointestinalen NET) mit unbekanntem Invasionsstatus der Muscularis propria verblieben.

5.12.4 Tumormarker-Positivität

Alle Tumoren waren von einem Pathologen eindeutig als GEPNET identifiziert worden, die meisten (89%) über histologisch-morphologische Kriterien plus Chromogranin und/oder Synaptophysin (Tab. 20). Die unten genannten Tabellen beziehen sich auf die Gruppe der Patienten mit Primärbehandlung in Jena (n = 118).

Tabelle 20: Histologische Bestimmung von Chromogranin

Chromogranin	Häufigkeit	%
Positiv	89	75
Negativ	20	17
Unbekannt	9	8
Gesamt	118	100,0

Bei 89 Patienten (75%) war das CgA immunhistochemisch positiv, bei 101 Patienten (86%) das Synaptophysin (Tab. 21).

Tabelle 21: Histologische Bestimmung von Synaptophysin

Synaptophysin	Häufigkeit	%
Positiv	101	86
Negativ	4	3
Unbekannt	13	11
Gesamt	118	100,0

Insgesamt war Tumorgewebe bei 105/118 (89%) Patienten CgA- und/oder Synaptophysin-positiv (en detail in Tab. 22).

Tabelle 22: Histologische Darstellung von Chromogranin und Synaptophysin

Primär-Behandlung in Jena				
Chromogranin	Synaptophysin			
	positiv	Negativ	unbekannt	Gesamt
Positiv	85	2	2	89
Negativ	16	2	2	20
Unbekannt	0	0	9	9
Gesamt	101	4	13	118

Primär-Behandlung auswärts				
Chromogranin	Synaptophysin			
	positiv	Negativ	unbekannt	Gesamt
Positiv	13	1	0	14
Negativ	2	0	2	4
Unbekannt	0	0	5	5
Gesamt	15	1	7	23

Einige weitere Tumoren wurden über histologisch-morphologische Kriterien und den Marker neuronenspezifische Enolase (NSE) als GEPNET identifiziert (Tab. 23).

Tabelle 23: Histologische Bestimmung von neuronenspezifischer Enolase

Neuronenspezifische Enolase	Häufigkeit	%
Positiv	34	29
Negativ	3	3
Unbekannt	81	69
Gesamt	118	100,0

NSE war bei 34/118 Patienten (28%) positiv, womit der Gesamtanteil der immunhistochemisch für neuroendokrine Marker positiven Tumoren um 3% auf 92% erhöht werden konnte. PGP 9.5 wurde in 17 Fällen (14%), CD56 in 11 Fällen (9%) positiv zu einem bereits parallel CgA-, Synaptophysin- oder NSE-positiven NET-Befund bestimmt. 8% der Patienten wurden über histologisch-morphologische Kriterien identifiziert.

5.13 Klassifikation

5.13.1 SEERS-Klassifikation

Die SEERS-Klassifikation teilt die Tumoren in drei Gruppen ein, je nachdem ob sie ohne Metastasen auf das Organ begrenzt waren („lokal“), ob sie regional bereits in Nachbarorgane infiltriert oder regionale („regional“) Metastasen gesetzt hatten oder ob sie hämatogene Metastasen aufwiesen („fern“) (Tab. 12). Im Gesamtkollektiv (n =141) hatten bereits 43% der Patienten bei Erstdiagnose Fernmetastasen (Tab. 24).

Tabelle 24: Einteilung nach EOD-Klassifikation

Gruppe	local		Regional		distant	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Alle	59	41,8	21	14,9	61	43,3
Primärbehandlung in Jena	53	44,9	17	14,4	48	40,7

Es konnten alle Patienten klassifiziert werden.

5.13.2 Revidierte WHO-Klassifikation

Von allen 141 Patienten war die Einteilung nach revidierten WHO-Kriterien aus dem Jahre 2000 bekannt (Tab. 25) (Klöppel et al. 2007). In beiden Gruppen hatten mit 50 % die meisten Patienten ein hoch differenziertes Karzinom (Stadium 1b).

Tabelle 25: Klassifikation nach revidierten WHO-Kriterien

WHO-Stadium	<u>Stage 1a (*1)</u>	<u>Stage 1b (*2)</u>	<u>Stage 2 (*3)</u>
Ersttherapie in Jena n = 118	37 (31%)	59 (50%)	22 (19%)
Alle Patienten n = 141	40 (28%)	70 (50%)	31 (22%)

*1=hoch-differenzierter neuroendokriner Tumor *2= hoch-differenziertes neuroendokrines Karzinom; *3= niedrig-differenziertes neuroendokrines Karzinom

Die Patienten, die in Jena primär behandelt wurden, hatten in 69% maligne Tumoren (WHO Grad 1b oder 2), während dies bei den auswärts primär behandelten Patienten in 87% der Fall war (Tab. 26).

Tabelle 26: Anteil der malignen GEPNET (WHO Grad 1b + 2)

Dignität	Primärbehandlung in Jena		Primärbehandlung auswärts		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Benigne	37	31%	3	13%	40	28%
Maligne	81	69%	20	87%	101	72%
Gesamt	118	100%	23	100%	141	100%

Diese Tendenz zu malignen Tumoren bei auswärts vorbehandelten Patienten sieht man noch detaillierter, wenn man diese Gruppen genauer nach WHO-Klassifikation vergleicht. Es sind mehr Patienten mit hochgradig-malignen Tumoren und weniger Patienten mit benignen neuroendokrinen Tumoren unter den primär auswärts behandelten Patienten (siehe Tab. 27).

Tabelle 27: WHO-Klassifikation nach primärem Behandlungsort

WHO	Primärbehandlung in Jena		Primärbehandlung auswärts		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
1a	37	31%	3	13%	40	28%
1b	59	50%	11	48%	70	50%
2	22	19%	9	39%	31	22%
Gesamt	118	100%	23	100%	141	100%

Es ergab sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation des Primärtumors und der WHO-Klassifikation (Tab. 28). Auffallend war zum einen, dass sich von den 17 Tumoren im Rektum 12 (71%) im ENETS Stadium Ia befanden. Weiterhin war fast die Hälfte der als „andere“ bezeichneten Tumoren im WHO Stadium II (siehe Tab. 28).

Tabelle 28: Alle Patienten eingeteilt nach WHO-Klassifikation versus Lokalisation des Primärtumors

Lokalisation	1a, high differentiated tumor		1b, high differentiated carcinoma		2, low differentiated carcinoma		Gesamt	
	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%	Anzahl	%
Dünndarm	2	5%	35	90%	2	5%	39	100%
Kolon	8	47%	4	24%	5	29%	17	100%
Rektum	12	71%	1	6%	4	24%	17	100%
Pankreas	15	31%	23	47%	11	22%	49	100%
Andere*	3	16%	7	37%	9	47%	19	100%
	40	28%	70	50%	31	22%	141	100%

* Magen, Gallenblase, Leber, Ösophagus, CUP

5.13.3 Grading nach ENETS-Kriterien

Die Mehrzahl der Tumoren, für die ein Grading vorlag, besaßen eine niedrige proliferative Aktivität (Grad 1) (Tab. 29).

Tabelle 29: Einteilung der Tumoren nach ENETS Grading

Grading	<u>Grade 1</u>	<u>Grade 2</u>	<u>Grade 3</u>
Ersttherapie Jena n = 118	23 (55%)	13 (31%)	6 (14%)
Alle Patienten n = 141	27 (51%)	18 (34%)	8 (15%)

Die pathohistologischen Daten der 118 in Jena am Primärtumor operierten Patienten enthielt in 36% (42 Patienten) eine Information zum Grading (Mitosen/Ki-67-Index), während dies in 38% (52 Patienten) im Gesamtkollektiv der Fall war.

5.13.4 ENETS-TNM-System

Es folgt die Einteilung nach ENETS TNM (Tab. 30-32), angefangen bei der T-Kategorie nach lokaler Infiltrationstiefe (Tab. 30), über das Ausmaß der Regionalmetastasierung (N-Kategorie) (Tab. 31) bis hin zur Fernmetastasierung (M-Kategorie) (Tab. 32).

Tabelle 30: Infiltrationstiefe nach ENETS-TNM-System

T- Kategorie (ENETS)	<u>T1</u>	<u>T2</u>	<u>T3</u>	<u>T4</u>
Ersttherapie in Jena, n = 118	33 (33%)	20 (20%)	29 (29%)	18 (18%)
Alle Patienten, n = 141	36 (30%)	23 (19%)	38 (32%)	22 (19%)

Von den insgesamt 128 Patienten, bei denen eine T-Kategorie hätte erhoben werden können, war bei 119 Patienten (93%) das T-Stadium bekannt. In 13 Fällen war kein T-Stadium bestimmbar, da für die Lokalisationen Ösophagus, Gallenwege und Leber keine TNM-Klassifikationen existieren und für CUP kein T-Stadium ausgesprochen werden kann.

Tabelle 31: Regionale Metastasierung nach ENETS-TNM-System

N-Kategorie	N0	N1
Ersttherapie in Jena, n = 118	68 (62%)	41 (38%)
Alle Patienten, n = 141	75 (58%)	54 (42%)

In der Gruppe der primär in Jena behandelten Patienten war in 96% der Fälle (109 Patienten, exklusive vier Patienten mit CUP), in der Gesamtgruppe in 95% der Fälle (129 Patienten, exklusive fünf Patienten mit CUP) die N-Kategorie bestimmbar.

Tabelle 32: Fernmetastasierung nach ENETS-TNM-System

M- Kategorie	M0	M1
Ersttherapie in Jena, n = 118	73 (62%)	45 (38%)
Alle Patienten, n = 141	82 (58%)	59 (42%)

Es waren in beiden Gruppen zu allen Patienten Informationen zur Fernmetastasierung bekannt; CUP wurden als M1 gewertet.

5.13.5 ENETS-Stadium

Aus dem ENETS-TNM-System lassen sich die prognostischen Stadien eins bis vier ableiten (Tab. 33).

Tabelle 33: Stadieneinteilung nach ENETS Consensus Richtlinien

ENETS Stadium	n = 118	n = 23	n = 141
Stadium 1	30 (27%)	3 (13%)	33 (25%)
Stadium 2	17 (15%)	2 (9%)	19 (14%)
Stadium 3	17 (15%)	4 (17%)	21 (15%)
Stadium 4	48 (43%)	13 (57%)	61 (46%)

Bei 134 von 141 Patienten (95%) in der Gesamtgruppe war das ENETS Stadium bekannt, die restlichen sieben Patienten hatten Tumoren außerhalb der Regionen des ENETS TNM Systems (Ösophagus, Gallengänge, Leber).

5.14 Zweitmalignome

In unserem Kollektiv zeigten 20 von 141 Patienten (13%) vor-, bzw. zum Zeitpunkt der Diagnose des GEP-NET einen synchronen Zweittumor, davon hatten zwei einen zusätzlichen zweiten malignen Nebenbefund (Tab. 34). Von diesen Patienten waren 16 in Jena primär behandelt worden, vier außerhalb. Besonders häufig wurden GEPNET zusammen mit kolorektalen Adenokarzinomen (7) gefunden, wobei hier im eigentlichen Sinne der NET der „Nebenbefund“ war. Zusätzlich ist bei sechs der 141 Patienten im Verlauf ein metachroner Zweittumor bekannt geworden (Tab. 35 unten). Es fällt auf, dass besonders das Immunsystem als Ort metachroner Zweittumoren betroffen war (4 Patienten).

Tabelle 35: Zweittumoren (grau: nicht in Jena am Primum Operierte)

Zweittumorentität	Diagnosezeitpunkt des 2. Tumors
Prostatakarzinom	6 Jahre zuvor
Malignes Hautmelanom	5 Jahre zuvor
Magenkarzinom	5 Jahre zuvor
Cervixkarzinom	3,5 Jahre zuvor
Mycosis fungoides (Haut)	6 Monate zuvor
Mundbodenkarzinom	3 Monate zuvor
Endometriumkarzinom	2 Monate zuvor
Nierenzellkarzinom	Gleichzeitig
Nierenzellkarzinom	Gleichzeitig
Nierenzellkarzinom (plus malignes Hautmelanom 12 Jahre zuvor)	Gleichzeitig
Nebenniereninzidentalom	Gleichzeitig
Prostatakarzinom	Gleichzeitig
Magenkarzinom	Gleichzeitig
Kolorektales Karzinom (Zäkum)	Gleichzeitig
Kolorektales Karzinom (Kolon)	Gleichzeitig
Kolorektales Karzinom (Kolon) (plus Prostatakarzinom 6 Jahre später)	Gleichzeitig
Kolorektales Karzinom (Sigmoid)	Gleichzeitig
Kolorektales Karzinom (Sigmoid)	Gleichzeitig
Kolorektales Karzinom (Rektum)	Gleichzeitig
Kolorektales Karzinom (Rektum)	Gleichzeitig
Plattenepithelkarzinom (Nierenbecken)	1,5 Jahre später
Leberzellkarzinom	3 Jahre später
Medulläres IgG-Plasmozytom	5 Jahre später
Sekundäre AML (nach 5q)	6 Jahre später
Non-Hodgkin-Lymphom	10,5 Jahre später
B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom	11,5 Jahre später

5.15 Überleben

Zum 31.12.2009, dem Ende der Nachbeobachtungsperiode dieser Arbeit, waren noch 69 (49%) der 141 Patienten am Leben (Tab. 36).

Tabelle 36: Überlebensstatus Primärtumor-resezierter Patienten (Jena)

Überlebens-Status 31.12.09	Anzahl (n = 92)
lebend (zensiert)	55 (60%)
Verstorben	37 (40%)

Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Operation betrug für die 92 an einem primären Tumor operierten Patienten 78 Monate (Range 0-172 Monate). Die mediane Nachbeobachtungszeit nach Erstdiagnose für die 141 Patienten betrug 65 Monate (Range 0 – 385 Monate).

5.15.1 Überlebensraten in der Gesamtgruppe

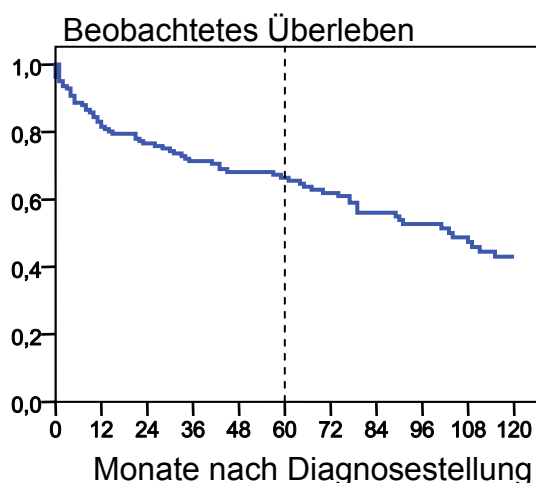


Abbildung 11: Beobachtete Überlebensraten aller Patienten (n=141)

Von den gesamten 141 Patienten dieser Arbeit wurde jene in den Überlebensvergleichen ausgespart, deren Informationen für das jeweilige Item fehlten; Überlebenszeitunterschiede beziehen sich auf einen beobachteten Zeitraum von 120 Monaten (Tab. 37).

Tabelle 37: Überlebensraten nach fünf und zehn Jahren

Merkmale für alle Patienten (n = 141)				
Merkmal	Anzahl	5JÜR	10JÜR	P
Alle Patienten	141	66%	43%	--
Alter				
Kleiner als 60 Jahre	73	74%	59%	0.001
Größer als 60 Jahre	68	58%	27%	
Geschlecht				
Männlich	79	57%	37%	0,022
Weiblich	62	78%	51%	
SEERS				
Local	62	85%	76%	<0,001
Regional	21	68%	23%	
Distant	58	44%	13%	
WHO-Klassifikation				
Stad. 1a	40	100%	85%	<0,001
Stad. 1b	70	66%	34%	
Stad. 2	31	26%	9%	
ENETS Grading *)				
G1	27	92%	64%	<0,001
G2	18	48%	26%	
G3	8	0%	--	
ENETS TNM *)				
Stadium I	23	94%	88%	<0,001
Stadium II	19	90%	72%	
Stadium III	21	68%	24%	
Stadium IV	61	44%	15%	
Resektionsstatus				
R0	84	84%	64%	<0,001
R1/2	32	41%	10%	
Nicht reseziert	25	37%	19%	
Charlson-Comorbidity Score *)				
0-1	85	76%	52%	0,009
>1	53	54%	30%	
ECOG				
0-1	118	71%	50%	<0,001
> 1	17	40%	0%	
Funktionalität *)				
Nicht-funktionell	108	59%	38%	0,02
Funktionell	33	90%	61%	
ENETS				
T-Kategorie *)				
T1	36	92%	80%	<0,001
T2	22	69%	64%	
T3	38	56%	21%	
T4	22	51%	12%	
N-Kategorie *)				
N0	75	75%	63%	<0,001
N1	54	58%	22%	
M-Kategorie				
M0	82	81%	64%	<0,001
M1	59	45%	13%	

Tabelle 37: Fortsetzung

Merkmale für alle Patienten (n = 141)				
Merkmal	Anzahl	5JÜR	10JÜR	P
Größe des Tumors *)				
Kleiner 1cm	28	86%	86%	<0,001
1-2cm	27	89%	49%	
Größer 2 cm	74	54%	29%	
Größe des Tumors *)				
≤ 2cm	55	87%	67%	<0,001
>2cm	74	54%	29%	
Invasion Muscularis propria *)				
Ja	48	62%	36%	0,002
Nein	19	90%	90%	

*) Von den gesamten 141 Patienten, die kurativ behandelt wurden, wurden die Patienten im Überlebensvergleich ausgespart, für die Informationen über das jeweilige Item fehlten oder gemäß der Lokalisation des Tumors nicht definiert waren.

Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist, dass die R0-Resektion das Überleben der Patienten signifikant verlängerte (siehe Abb. 12). Die 5-Jahres-Überlebensrate der R0-resezierten Patienten betrug 86%, die 10-Jahres-Überlebensrate 71%.

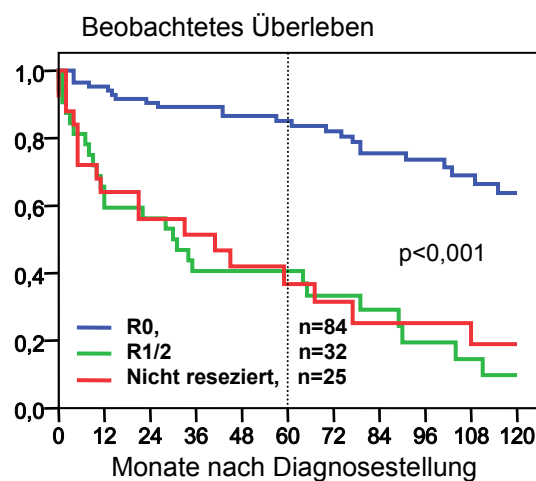


Abbildung 12: Beobachtete Überlebensraten aller Patienten nach der R-Klassifikation des Primärtumors (n=141)

Das Ausmaß der Krankheitsausbreitung (SEERS), die Stadien der WHO-Klassifikation, die Stufen des ENETS TNM T-Score, vorhandene Regionalmetastasierung, vorhandene Fernmetastasierung, das Grading nach ENETS, die ENETS Stadien, die R0-Resektion, sowie der Tumordurch-

messer waren alle signifikant mit Überlebenszeitunterschieden assoziiert. Der ECOG-Score und Charlson-Comorbidity Score war dazu geeignet, prognostische Unterschiede vorherzusagen. Die Funktionalität der Tumoren war mit einem signifikant besseren Überleben assoziiert.

Die Infiltration in die Muscularis propria, eines der Kriterien der TNM-Klassifikation nach ENETS sowie der WHO-Klassifikation, war ein signifikanter Parameter für die Prognose.

Patienten, die älter als 60 Jahre waren, hatten eine signifikant schlechtere Prognose als Patienten, die bei Erstdiagnose jünger als 60 Jahren alt waren, während Frauen eine signifikant bessere Prognose als Männer hatten.

Eine Primärbehandlung in Jena oder außerhalb ($p=0.437$), synchrone Zweigmalignome ($p=0.539$), Symptome vs. Abwesenheit von Symptomen bei Erstdiagnose des GEPNET ($p=0.762$), multiple oder solitäre Tumoren ($p=0.851$) sowie die Gabe von langwirksamen Somatostatinanaloga ($p=0.959$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Die funktionell aktiven Tumoren (33/141) zeigten zusammengekommen ein statistisch signifikant besseres Überleben als die inaktiven Tumoren (Abb. 15) in der Gesamtkohorte. Karzinoide hatten in der Gesamtkohorte ein statistisch signifikant besseres Überleben als nicht-funktionelle GEPNET ($p = 0,035$). Insulinome hatten in der Gesamtkohorte ein statistisch signifikant besseres Überleben als nicht-funktionelle GEPNET ($p=0,011$). Es konnte kein prognostischer Unterschied zwischen Karzinoiden und Insulinomen entdeckt werden ($p = 0,534$). Die Gastrinome konnten hier nicht als Vergleichsgruppe im Überlebensvergleich nach Funktionalität gebraucht werden, da ihre Fallzahl zu niedrig war ($n=3$). Die prognostischen Unterschiede waren in der Gruppe der R0-resezierten Patienten nicht reproduzierbar.

Bei den Vergleichen nach Lokalisation (Tab. 28) zeigten die im Rektum gelegenen Tumoren eine bessere Prognose als Tumore in Dünndarm, Kolon, Pankreas oder Tumore anderer Lokalisationen ($p=0,078$ bzw. $0,049$ bzw. $0,070$ bzw. $0,056$). Dies war vermutlich darauf zurückzuführen, dass von den 17 Tumoren im Rektum 12 (71%) dem Stadium Ia zuzuordnen waren.

5.15.2 Überlebensraten nach R0-Resektion

Die unten dargestellten Merkmale beziehen sich auf die R0-Resezierten Patienten, die in Jena initial am Primärtumor operiert worden waren (Tab. 38).

Tabelle 38: Überlebensraten nach fünf und zehn Jahren

Merkmale für alle kurativ resezierten Patienten (n = 84)				
Merkmal	Anzahl	5JÜR	10JÜR	p
Alle Patienten	84	86%	71%	--
Alter				
Kleiner als 60 Jahre	50	89%	75%	0,022
Größer als 60 Jahre	34	79%	48%	
Geschlecht				
Männlich	41	77%	55%	0,113
Weiblich	43	93%	72%	
SEERS-Klassifikation				
Local	54	89%	81%	0,004
Regional	19	78%	27%	
Distant	11	78%	26%	
WHO-Klassifikation				
Stad. 1a	35	97%	88%	<0,001
Stad. 1b	42	79%	48%	
Stad. 2	7	57%	28%	
Grading *)				
G1	18	100%	66%	<0,001
G2	11	56%	56%	
G3	2	0%	-	
ENETS TNM *)				
Stadium I	30	93%	87%	0,002
Stadium II	16	94%	80%	
Stadium III	20	74%	26%	
Stadium IV	12	79%	44%	
Charlson-Comorbidity- Score *)				
0-1	56	89%	71%	0.131
>1	27	77%	49%	

Tabelle 38: Fortsetzung

Merkmale für alle kurativ resezierten Patienten (n = 84)				
Merkmal	Anzahl	5JÜR	10JÜR	p
ECOG-Score *)				
-0-1	76	86%	68%	0,01
> 1	8	47%	0%	
Funktionalität *)				
Nicht-funktionell	65	81%	62%	0,152
Funktionell	19	100%	72%	
ENETS				
T-Kategorie *)				
T1	32	94%	81%	0,008
T2	16	88%	80%	
T3	19	70%	42%	
T4	9	89%	0%	
N-Kategorie *)				
N0	58	88%	78%	0.005
N1	24	79%	29%	
M-Kategorie				
M0	72	86%	68%	0,12
M1	12	92%	26%	
Größe des Tumors *)				
Kleiner 1cm	22	91%	91%	0,022
1-2cm	22	100%	58%	
Größer 2 cm	38	75%	52%	
Größe des Tumors *)				
≤ 2cm	44	95%	74%	0,012
>2cm	38	75%	53%	

*) Von den gesamten 84 Patienten, die kurativ behandelt wurden, wurden die Patienten im Überlebensvergleich ausgespart, für die Informationen über das jeweilige Item fehlten oder gemäß der Lokalisation des Tumors nicht definiert waren.

Wie in der Gesamtkohorte konnten die WHO-Klassifikation und das Grading nach ENETS hochsignifikant Überlebenszeit trennen. Die ENETS Stadien, der ECOG-Score, die Stufen des ENETS TNM T-Score, vorhandene Regionalmetastasierung sowie der Tumordurchmesser und das Alter trennten alle prognostisch signifikant, allerdings weniger deutlich als in der Gesamtgruppe.

Der Ort der Primärtumoroperation war in in der Gruppe der am Primärtumor R0-Resezierten nicht geeignet, signifikante Überlebenszeitunterschiede darzustellen (Abb. 13).

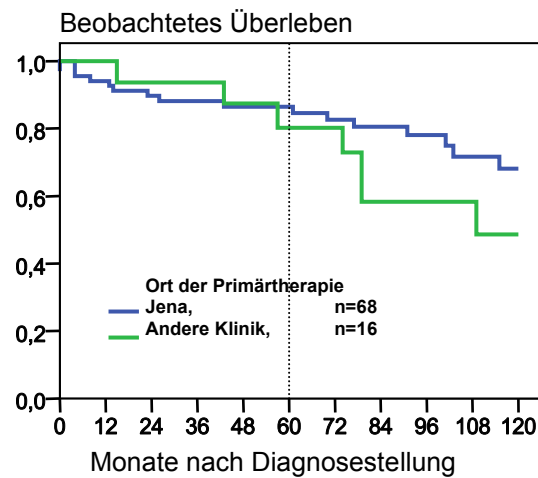


Abbildung 13: Beobachtete Überlebensraten nach R0-Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit vom Ort des Primäreingriffs ($p=0,238$).

Das Alter ($<$ oder ≥ 60 Jahre) war prognostisch signifikant (Abb. 14), allerdings weniger deutlich als in der Gesamtgruppe (dort $p = 0.001$).

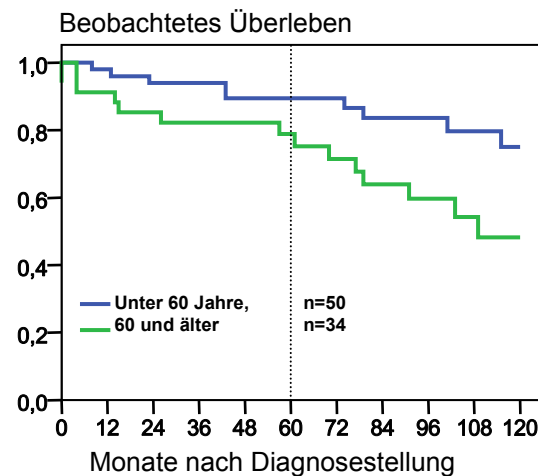


Abbildung 14: Beobachtete Überlebensraten nach R0-Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit vom Alter des Patienten bei Diagnosestellung ($p=0,022$).

Ein schlechter Allgemeinzustand hatte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (Abb. 15).

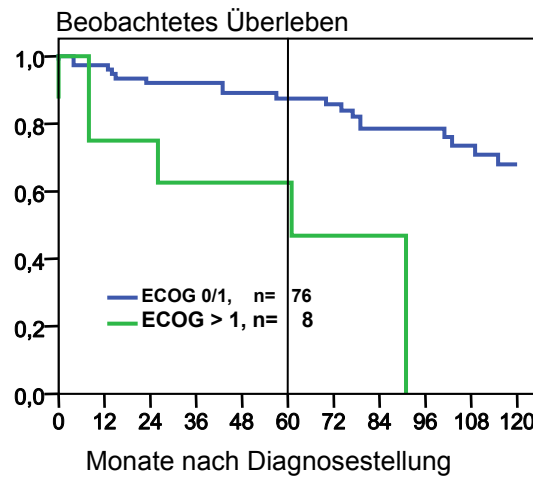


Abbildung 15: Beobachtete Überlebensraten nach R0-Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand (ECOG) bei Diagnosestellung ($p=0,001$).

Der Charlson-Score war bei den R0-Resezierten im Gegensatz zur Gesamtgruppe ($p=0.009$) nicht dazu geeignet, prognostische Unterschiede vorherzusagen (Abb. 16).

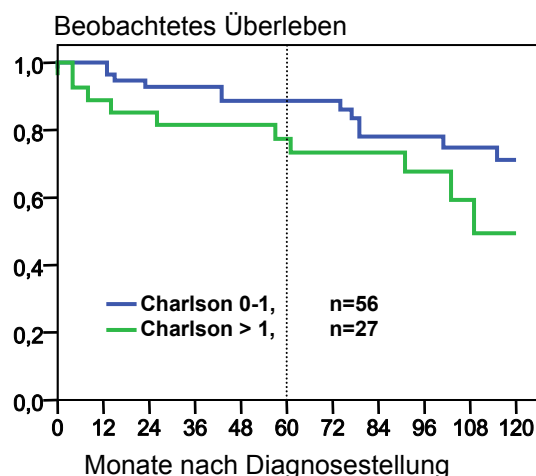


Abb. 16: Beobachtete Überlebensraten nach R0-Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit von der Komorbidität (Charlson-Score) bei Diagnosestellung ($p=0,131$).

In der Gesamtgruppe war die funktionelle Aktivität dazu geeignet, Überlebenszeitunterschiede vorherzusagen. Bei R0-resezierten Primärtumorpatienten war dieses Merkmal nicht prognoserelevant (Abb. 17).

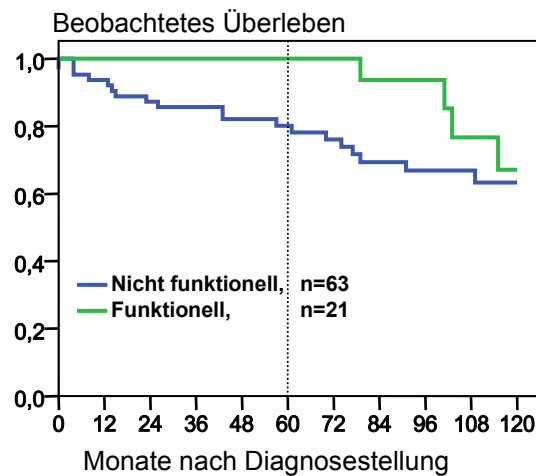


Abb. 17: Beobachtete Überlebensraten nach R0-Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit von der Funktionalität des Primärtumors ($p=0,207$).

Die von der SEERS Database benutzte Klassifikation war ein nützliches Tool für die signifikante Trennung von Überlebenszeiten nach Ausbreitungsgrad der Tumoren (Abb. 18).

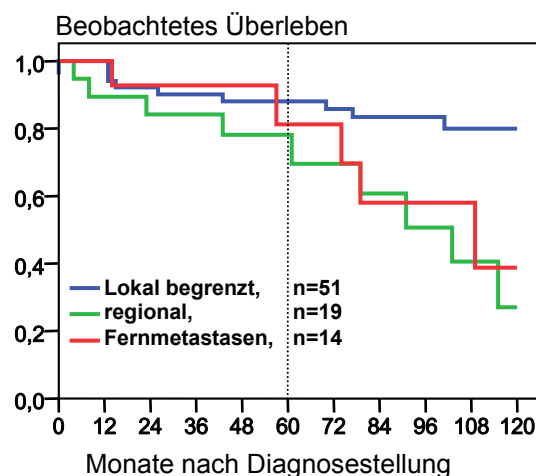


Abb. 18: Beobachtete Überlebensraten nach R0-Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit von der Stadieneinteilung nach SEERS ($p=0,010$).

Wie in der Gesamtkohorte konnte die WHO-Klassifikation auch in der Untergruppe der R0-Resezierten Primärtumorph Patienten hochsignifikant nach Überlebenszeit auftrennen (Abb. 19).

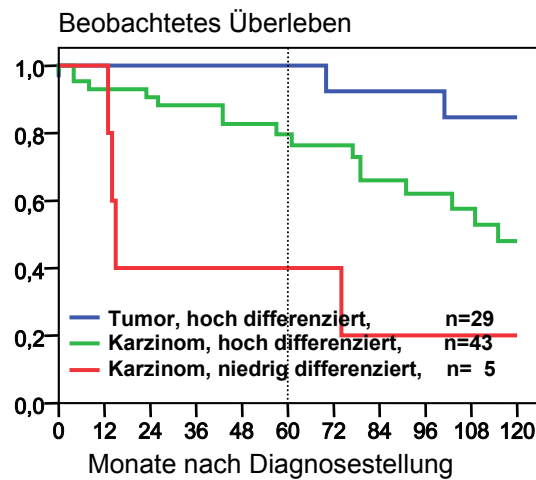


Abb. 19: Beobachtete Überlebensraten nach R0-Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit der revidierten WHO-Klassifikation ($p < 0,001$).

Die Stadien der 2006 und 2007 von der European Neuroendocrine Tumor Society publizierten TNM-Klassifikation waren dazu geeignet, signifikante Überlebenszeitunterschiede vorherzusagen (Abb. 20).

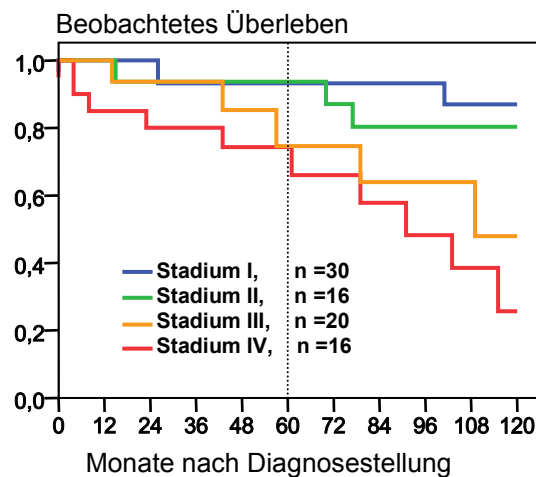


Abb. 20: Beobachtete Überlebensraten nach R0-Resektion des Primärtumors in Abhängigkeit des ENETS TNM-Systems ($p = 0,002$).

Die folgenden Faktoren waren in dieser Gruppe nicht prognostisch signifikant: Geschlecht ($p = 0,133$) und die vorhandene Fernmetastasierung

trennten nicht prognostisch signifikant ($p = 0,12$), ebenso nicht die Infiltration in die Muscularis propria ($p=0,097$).

Eine Primärbehandlung in Jena oder außerhalb ($p=0,238$), synchrone Zweigmalignome ($p=0,652$), Symptome bei Erstdiagnose des GEPNET ($p=0.907$), multiple oder solitäre Tumoren ($p=0.414$) sowie die Gabe von langwirksamen Somatostatinanaloga ($p=0.473$) hatten wie in der Hauptgruppe keinen signifikanten Einfluss auf das Überleben.

Die Gastrinome konnten nicht als Vergleichsgruppe im Überlebensvergleich nach Funktionalität gebraucht werden, da sie in dieser Gruppe nicht vorkamen, und die Karzinoide konnten nicht getrennt ausgewertet werden, da Ihre Zahl zu gering war ($n = 3$). Die funktionell inaktiven NET hatten in der Gruppe der R0-resezierten Patienten keine signifikant schlechtere Prognose als die funktionell aktiven Tumoren (Insulinome und Karzinoide) zusammengefasst ($p=0,152$).

6 Diskussion

6.1 Vergleich nach Lokalisationen

Die Klassifikation nach Williams & Sandler kann einen Überblick über Unterschiede in der Lokalisationsverteilung liefern (siehe Tab. 39 & 41). Ähnlichkeit hat unsere Patientenkohorte mit einer Serie von Pape et al. aus Berlin (Pape et al. 2008a), da auch bei uns die Vorderdarmtumoren überwiegen, an zweiter Stelle die Tumoren des Mitteldarms folgen und nur wenige Patienten mit NET des Dick- und Enddarms vorhanden waren. Diese Verteilung lässt sich aus der großen Anzahl pankreatischer Tumoren in beiden Kollektiven herleiten, die von NET des Ileums gefolgt werden. Rothenstein et. al. beschreiben nicht die Lokalisationen, daher kann man im Zusammenhang nur vermuten, dass es dort mehr ileale NET (klassische Karzinoide) gab, da der Autor den Wandel vom klassischen „Karzinoid“-Begriff zum GEPNET beschreibt, und Karzinoide vornehmlich im Ileum vorkommen (Rothenstein et al. 2008). Bei Yildiz et. al. ist im Vergleich auffällig, dass vor allem Enddarmtumoren (31%) und gastrale (27%) NET dominieren, was mit der Anwendung endoskopischer Techniken und geringerem Umfang großer Abdominalchirurgie (z.B. Whipple-Operationen, Leberteilresektionen) zu tun haben könnte (Tab. 39 & 40) (Yildiz et al. 2010).

Tabelle 39: Williams & Sandler-Klassifikation in klinikbasierten Studien

Williams & Sandler	foregut	midgut	hindgut	unbekannt	andere
Jena n = 141	46%	35%	14%	4%	--
(Pape et al. 2008a) Berlin, n = 399	46%	37%	4,5%	10,5%	2%
(Rothenstein et al. 2008) Toronto, n = 193	35%	40%	11%	14%	--
(Yildiz et al. 2010) Istanbul, n = 86	43%	26%	31%	--	--

Die Patienten aus Jena mit Tumoren von Ösophagus, Gallenwegen und Leber wurden in die Gruppe der Vorderdarm-Tumoren mit eingegliedert. Die Verteilung der Lokalisationen der verschiedenen Zentren unterscheidet sich z.T. erheblich (Tab. 40).

Tabelle 40: Lokalisationsverteilung in klinikbasierten Studien

Organ	Jena		(Pape et al. 2008a) Berlin		(Yildiz et al. 2010) Istanbul	
Gesamtgruppe	n = 141		n = 399		N = 74	
Ösophagus	1%		1%		--	
Magen	5%		10%		27%	
Pankreas	35%		27%		11%	
Duodenum	2%	27%	5%	36%	Dünndarm: 12%	
Jejunum	1%		3%			
Ileum	24%		28%			
Appendix	6%		6%		9,5%	
Zäkum & Colon ascendens	4%	18%	3%	8%	Colon: 20%	31%
Colon transversum & Colon descendens & Sigmoid	2%		0,3%			
Rektum	12%		5%		11%	
CUP	4%		11%		9,5%	
Gallenwege	1 %		n. beschrieben		--	
Leber	3 %		0,3%		--	

Es ist zu berücksichtigen, dass auch die Studie von Pape et. al. in den Prozentwerten Lokalisationen beinhaltet, die nicht auf die klassischen GEPNET-Lokalisationen beschränkt bleiben, wie Thymus und Lunge. In der Studie von Yildiz et. al. konnten nur die 74 von 86 Patienten beschrieben werden, die nach Stadien eingeteilt wurden, da nur diese genau nach Lokalisationen beschrieben wurden.

Es ist schwer, epidemiologische Daten, wie beispielsweise die SEERS Database mit einem retrospektiven Sammelregister wie dem NET-Register Berlin zu vergleichen (Tab. 41). Auffällig ist, dass es eklatante Unterschiede gibt: So ist im Deutschen NET-Register der Vorderdarm sehr häufig Sitz der GEP-NET (45,2%), in Japan ist es der Dick- und Enddarm (60%) (Ito et al. 2010) und in den USA (Modlin et al. 2003) wiederum der Mitteldarm (35,5%). Allein diese Zahlen verdeutlichen, wie heterogen das Patientengut ist, selbst wenn man so große Kollektive miteinander in Beziehung setzt, weil die Definition von dem, was man vergleicht („Karzinoide“ vs. gastrointestinale NET versus „GEPNET“) und der Verteilung auf die Lokalisationen, in denen diese vorkommen, sich sehr stark unterscheiden („Karzinoide“ so gut wie nie im Pankreas, gastrointestinale NET nach Ito et al. ohne Pankreas, gastroenteropankreatische NET rein definitionsgemäß zu einem großen Teil im Pankreas). Eigentlich müsste man Karzinoide immer gesondert als Subgruppe von GEPNET beschreiben, was aber, sieht man die Literatur, wegen der Neuheit der Definition GEPNET in der Vergangenheit nicht konsequent geschehen konnte, da Vergleichspopulationen in der Literatur fehlten. Wegen der niedrigen Zahl der Studien zum Thema GEPNET und um überhaupt einen Vergleich ziehen zu können, wurden „GEPNET“-Kollektive mit „Karzinoid“-Kollektiven verglichen. Dank der neueren Studien zum Thema GEPNET beschreiben alle Kollektive in Tabelle 39, 40, 42 und 43 dezidiert „GEPNET“.

Tabelle 41: Williams & Sandler-Klassifikation in epidemiologischen Sammelstatistiken

	Anzahl	foregut	midgut	hindgut	unbe- kannt	an- dere
(Ploeckinger et al. 2009) Deutschland	1263	45,2%	27,0%	6,5%	16,3%	4,8%
(Ito et al. 2010) Japan	4406	30,4%	9,6%	60,0%	--	--
(Modlin et al. 2003) USA	13715	33,7%	35,5%	18,0%	11,8%	1,2%

Ito et al. sparen das Pankreas aus der Lokalisationsverteilung aus, der sonst generell zum Vorderdarm gerechnet wird.

Die Werte für die Williams & Sandler – Einteilung für die Studie von Modlin et al. sind aus einem Paper von Pape et. al. entnommen worden. Es ist dabei anzumerken, dass hier Tumoren des Bronchialsystem im Vorderdarmwert mit enthalten sind (25.4%) (Pape et al. 2008a).

Am auffälligsten ist, dass die prozentualen Anteile der Subpopulationen sehr unterschiedlich sind und jedes Krankenhaus bzw. jede Datenbank eine spezifische Auswahl an Patienten hat (Tab. 42). Während in der Wiener Studie von Niederle et al., die sich dezidiert mit gesammelten Fällen aus allen Krankenhäusern beschäftigt (nicht nur Universitätskliniken), z.B. 20,7% Patienten mit NET der Appendix vorhanden sind (Tab. 42), ist dieser Wert in den Studien der großen Universitätskliniken (Jena, Berlin, Istanbul) durchgehend unter 10% (Tab. 40). Ein weiterer beispielhafter Unterschied sind die NET des Magens: während der Wert in Istanbul (27%, Tab. 40) und Wien (22,8%, Tab. 42) hoch ist, ist er in Deutschland (7,5%), Spanien (6.0%) und Frankreich (4.0%) verhältnismäßig niedrig (Tab. 42).

Tabelle 42: Tumor-Lokalisation in epidemiologischen Sammelstatistiken

Organ	(Niederle et al. 2010) n=285 Österreich	(Ploeckinger et al. 2009) n=1200 Deutschland	(Lombard- Bohas et al. 2009) n=668 Frankreich	(Garcia- Carbonero et al. 2010) n=907 Spanien
Ösophagus	0,3%	0,6%	0,4%	--
Magen	22,8%	7,6%	5,1%	6,0%
Pankreas	11,6%	32,7%	32,8%	33,7%
Gallenwege & Leber	2,1%	--	--	--
Duodenum	5,6%	6,8%	Dünndarm & Kolon: 44,7%	3,5%
Jejunum	Jejunum- ileum: 15,8%	Jejunum- ileum: 23,2%		Jejunum- ileum: 15,6%
Ileum				
Appendix	20,7%	3,3%		9,4%
			Appendix: 3,1%	
Colon	7,0%	5,8%		4,7%
Rektum	14,0%	2,8%	1,9%	5,8%
CUP / unbekannt	--	17,2%	12%	21,4%
	99,9%	100%	100%	100,1%

Bei Niederle et al. wurde von uns ein NET eines Meckel-Divertikels in den Dünndarm integriert. Bei Plöckinger et. al. wurde die Lunge als Lokalisation aus den ursprünglich im Paper genannten Prozentwerten herausgerechnet. Bei Lombard-Bohas et. al. wurden die Lokalisationen außerhalb des Digestivums aus den Prozentzahlen herausgerechnet.

Diese Werte zeigen, dass eklatante Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen von sowohl Universitätskliniken untereinander als auch zwischen Populationen der Länder insgesamt bestehen. Eine Erklärung aber, auf welcher Grundlage diese Unterschiede entstehen, lässt sich nur vermuten: Verbreitung diagnostischer und therapeutischer Techniken, Schwelle der Interventionsbereitschaft der medizinischen Systeme bei verschiedenen Subgruppen von Patienten („wait and see“ vs. Intervention bei Oberbauchbeschwerden oder thorakalen Beschwerden), unterschiedliche Alterszusammensetzungen oder das Budget der Gesund-

heitssysteme könnten unter anderem einen Einfluss haben. Auch genetische Faktoren und Umweltfaktoren sind möglich.

6.2 Vergleich nach Funktionalität

In Jena ist der Anteil funktioneller Tumoren verglichen mit Gesamtdeutschland ähnlich (Ploeckinger et al. 2009), wobei wie in anderen Kollektiven Karzinoide zahlenmäßig deutlich gegenüber den anderen funktionellen Tumoren überwiegen (Tab. 43).

Tabelle 43: Funktionelle Aktivität (epidemiologische und klinikzentrierte Studien)

	Jena	Pape et al. 2008a, Berlin	Ploeckinger et al. 2009, dt. NET-Register	Garcia-Carbonero et al. 2010, Spanien
Alle GEPNET	141	399	1263	907
Funkt. aktiv	33 (23%)	89 (30,5%)	259 (20,5%)	210 (24,6%)
Karzinoid	17 (12%)	63 (21,5%)	115 (9,1%)	10%
Insulinom	14 (9%)	8 (2,7%)	79 (6,3%)	67 (7,8%)
Gastrinom	3 (2%)	15 (5,1%)	45 (3,5%)	37 (4,5%)
VIPom	0	2 (0,7%)	5 (0,4%)	7 (0,8%)
Glucagonom	0	1 (0,3%)	10 (0,8%)	13 (1,5%)

In die Gruppe aus Jena wurden unter den „non-funktionellen“ Tumoren drei Tumoren eingruppiert, bei denen je ein Verdacht auf Gastrinom, Glukagonom und VIPom bestand, aber retrospektiv nicht genug Daten vorlagen, um diese mit ausreichender Sicherheit zu bestätigen.

Die Abweichung der Häufigkeiten kann auch mit der Definition als Kriterium für die Aufnahme in die Statistik zu tun haben, da z.B. einige Kliniken erst eine vollständige „Whipple-Trias“ als „Insulinom-Syndrom“ definierten, was natürlich zu einer niedrigeren Anzahl von Insulinomen führt als bei Kliniken, die ein symptomatisches Insulinom ohne Vollbild als „Insulinom“ bzw. „Insulinom-Syndrom“ definieren (siehe Einleitungsteil 1.1 „Was sind GEPNET“, S.8, sowie Kap. 1.6.2 „Insulinom“, S.18). Ginge es nach einem Vollbild des Karzinoids, hätten wir aufgrund

der Aktenlage nur wenige vollständige Syndrome zu bieten, allerdings ist diese Herangehensweise meines Erachtens nicht sinnvoll, da sich das Vollbild vieler Syndrome ja gerade erst mit der zunehmenden Größe der Tumoren und dem damit zunehmenden Ausstoß an Symptomm-hervorrufenden Substanzen manifestiert und damit syndromale Frühstadien ausgeschlossen werden müssten, die bei guter Diagnostik aber gerade häufiger vorkommen sollten. Wir haben sowohl Laborwerte, Klinik und Pathologie in die endgültige Diagnose einfließen lassen.

Obwohl bei den kolorektalen GEPNET kein Karzinoid-Syndrom vorkam, waren bei fünf der 26 kolorektalen GEPNET (19%) rezidivierende, teils langfristige Diarrhöen in der Vorgeschichte beschrieben worden (Scherübl und Klöppel 2009). Eine alleinige Diarrhö ist ein sehr unspezifisches Symptom, auch bei gleichzeitigem Fund eines GEPNET, und eine einfache Diarrhö kam in einigen Fällen bei nicht konkordanten Laborwerten und untypischer Lokalisation vor; man sollte bei unspezifischer Diarrhö die Diagnose mit dem Labor (5-HIAA) absichern, um ein Karzinoid-Syndrom auszuschließen.

Der Grund für die Abwesenheit von Raritäten wie VIPom (Verner-Morrison-Syndrom), Glukagonom (nekrolythisches migratorisches Erythem) und Somatostatinom ist unklar und kann auch daran liegen, dass diese Krankheitsbilder unerkannt blieben oder fehlgedeutet wurden und daher nicht als Syndrom eines verborgenen NET diagnostiziert wurden. Ein Tumor des Pankreasschwanzes im Kollektiv ist ein fragliches Glukagonom gewesen, bei dem sogar histologisch Glukagon grenzwertig positiv war und die m-RNA-in-situ-Hybridisierung für Proklukagon in der Mehrzahl der Fälle positiv ausschlug. Es wurde aber kein Glukagon im Labor angefragt und auch kein nekrolythisches migratorisches Erythem beschrieben; der Tumor wurde daher weiter als „nicht-funktionell“ eingestuft (van Beek et al. 2004, McGevna und Tavakkol 2010).

Auffällig war, dass von außerhalb zu uns eingewiesene GEPNET-Tumoren nur in einem von 23 Fällen nicht funktionell aktiv waren. Dies zeigt zum einen, dass dem Universitätsklinikum Jena diese komplexen Krankheitsbilder überwiesen werden, zum zweiten legt es nahe, dass nicht-funktionelle GEPNET noch nicht ausreichend als spezifische Entität wahrgenommen werden.

6.3 Vergleich nach Stadien

Unsere Ergebnisse nach WHO-Klassifikation sind mit denen von Pape et al. prozentual fast identisch (Pape et al. 2008b). In beiden Kollektiven war die dominante Gruppe die der hoch-differenzierten, niedrig-malignen neuroendokrinen Karzinome (Tab. 44). In Österreich finden sich hingegen vor allem gutartige neuroendokrine Tumoren (WHO Grad 1a), was die Autoren damit erklären, dass dort kleinere Krankenhäuser mit in die Studie einbezogen wurden. Die Idee ist, dass mehr Patienten einbezogen sind, die nicht an große Zentren weitergeleitet wurden, und diese Patienten zusammengekommen damit die wahre Verteilung der GEPNET in der Bevölkerung (mit geringerem „selection bias“) besser widerspiegeln.

Tabelle 44: Vergleich der WHO-Klassifikation

Autor	Anzahl	Stadium Ia	Stadium Ib	Stadium II
Jena	141	40 (28%)	70 (50%)	31 (22%)
(Pape et al. 2008b)	202	34 (27,6%)	63 (51,2%)	26 (21,1%)
(Niederle et al. 2010)	285	175 (61,4%)	91 (31,9%)	19 (6,7%)

Die WHO Klassifikation konnte in Jena in 141 Fällen (100%) bestimmt werden, in Berlin in 123 (60%) Fällen und in Österreich in 285 Fällen (100%).

Auswärts Behandelte haben in Jena ein höheres WHO-Stadium mit potentiell bösartigeren Tumoren. Dies liegt vermutlich daran, dass diese Patienten in einem hohen Anteil wegen Metastasen nach Jena überwiesen

sen wurden und damit eine Selektion in die Richtung maligner Tumoren vorlag. Diese Art Selektion mag auch für das Gesamtkollektiv im Vergleich zur Gesamtbevölkerung zutreffen, da schwierige Patienten mit seltenen Krankheitsbildern zu Recht an Universitätskliniken weitergeleitet werden.

Insgesamt liegen die Zahlen nach ENETS-Stadium aus Jena nahe an den Zahlen eines großen tertiären Zentrum wie Berlin und weiter entfernt von den Zahlen einer nationalen Erhebung wie der hier aufgeführten aus Österreich (Tab. 45).

Tabelle 45: Vergleich nach Einteilung in ENETS

Autor	Anzahl	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Jena	141	33 (24%)	19 (14%) (2a=13; 2b=6)	21 (15 %) (3a=3; 3b=18)	64 (47%)
(Pape et al. 2008b), Berlin	202	29 (15,0%)	44 (22,8%)	36 (18,75%)	84 (43,5%)
(Niederle et al. 2010), Österreich	285	74 (40,9%)	43 (23,8%)	21 (11,6%)	43 (23,75%)

Die Informationen zum ENETS-Stadium waren in Jena in 97% der Fälle (137 Patienten), in Berlin in 96 % (193 Patienten) und in Österreich in 64 % der Fälle (181 Patienten) vorhanden.

6.4 Vergleich nach Differenzierungsgrad

Das „Grading“ der Tumoren nach ENETS Consensus Richtlinien ist signifikant mit dem Überleben der Patienten assoziiert (Strosberg et al. 2009). In Jena war von 53 Patienten (38%) das Grading bekannt, in Berlin bei 158 Patienten (40%), in Österreich bei 77 Patienten (27%).

Im Vergleich mit anderen Deutschen Zentren stellt dies aber keine Besonderheit dar, wie ein Audit des Deutschen NET Registers zeigt. In diesem kommt heraus, dass im gesamtdeutschen Durchschnitt der Proliferationsindex nur bei 450 von 1263 (36%) der Patienten erhoben worden war (Tab. 46) (Ploeckinger et al. 2009).

Tabelle 46: Vergleich des pathohistologischen Gradings der GEPNET

Autor	Anzahl	Grad 1	Grad 2	Grad 3
Jena	141	51% (27)	34% (18)	15% (8)
(Pape et al. 2008b)	202	27,8% (44)	53,8% (85)	18,4% (29)
(Niederle et al. 2010)	285	59,7% (46)	31,2 % (24)	9,1 % (7)
(Ploeckinger et al. 2009)	1263	30,4% (137)	51,1% (233)	18,4% (83)

Unsere Verteilung war bei diesen ausgewählten Fällen im Vergleich mit dem NET-Register eindeutig in Richtung Grad-1-Tumoren verschoben (51% versus 30 %) (Ploeckinger et al. 2009).

Die meisten Tumoren mit einem Grad 1 waren in absteigender Häufigkeit in Pankreas und Dünndarm zu finden. Die G3-Tumoren waren am häufigsten im Pankreas und im Kolon anzutreffen. Am Universitätsklinikum Jena sind Pankreas-Operationen überdurchschnittlich oft durchgeführt worden und Pankreas-NET damit wie auch in anderen universitären Zentren überrepräsentiert (Couvelard und Sauvanet 2008)

6.5 Vergleich nach synchronen Zweittumoren

Die Rate der synchronen Zweittumoren ist der aus Toronto beschriebenen recht ähnlich (siehe Tab. 47). Zweittumoren waren bei den Jenaer Patienten vor allem im Gastrointestinaltrakt sowie im Urogenitaltrakt angesiedelt. Die hohe Rate der Zweittumoren im Kolon hat vermutlich damit zu tun, dass die NET häufig als Nebenfunde bei einer primären Operation eines Kolon-Karzinoms aufgefunden wurden.

Tabelle 47: Vergleich nach Auftreten von Zweittumoren bei GEPNET-Diagnose

Autor	Synchrone Zweitmalignome	Häufige Lokalisationen
Jena	14 % (20/141)	Kolon (5), Prostata (3), Niere (3), Rektum (2), Magen (2), Hautmelanom (2)
(Pape et al. 2008a)	7,1% (28/295)	Prostata (9), Niere (4), Kolon (3), Brust (3)
(Rothenstein et al. 2008)	13,0 % (25/193)	„gastrointestinal“, „genitourinary“

In der Studie von (Pape et al. 2008a) bezieht sich die Zahl der „synchrone“ Zweitmalignome (7,1%) auf Tumoren, die gleichzeitig mit dem NET oder nach der NET Diagnose entdeckt wurden.

6.6 Vergleich nach R0-Resektionen

Der Vergleich mit Berlin zeigt fast identische Zahlen für den Anteil R0-Resezierter (Tab. 48) (Pape et al. 2008a).

In Berlin wurde bei 61,7 % der Operierten eine kurativ intendierte Operation durchgeführt. In Jena wurden 85,4 % der Patienten in kurativer Absicht operiert, darunter befanden sich auch 6 Patienten mit kurativer intendierter Metastasenentfernung und eine Metastasen-Thermoablation nach auswärtiger R0-Resektion des Primums. In Toronto wurde bei NET nur in 54 % der Patienten irgendeine Art von Operation durchgeführt, was auf der Annahme der vermeintlichen Semimalignität der Karzinoide beruhte, welche die Autoren als Ergebnis ihrer Arbeit verwerfen (Rothenstein et al. 2008).

Diese Arbeit belegt, dass eine Resektion die Überlebensrate verlängert ($p \leq 0,001$). Auch andere Autoren unterstreichen die chirurgische Therapie als primäre und kurative Therapieoption GEPNET (Oberg 2005, Modlin et al. 2008, Klöppel et al. 2009)

Tabelle 48: Chirurgische Ergebnisse

Autor	Kurative Intention	R0-Resektion	Medianes Follow-Up	Medianes Überleben
Jena n = 141	85,4%	72% (72/100)	65 Monate	104 Monate *) 115 Monate **)
(Pape et al. 2008a), Berlin n = 399	61,7%	72 % (139/193)	25 Monate	Keine Angabe *) 169 Monate **)
(Rothenstein et al. 2008), Toronto n = 193	54% ***)	--	22,6 Monate	79 Monate (alle Pat.)

*)geschätzt für alle Patienten); **) geschätzt für NET-assoziiertes Ableben; ***) jedwede Operation, kurative plus palliative Intention

Die Angabe der R0-Resektionsrate bezieht sich für Jena allein auf die in Jena operierten Patienten. Die auswärts am Primum operierten Patienten sind hier nicht mit einbezogen worden, sehr wohl aber die in Jena kurativ an Metastasen operierten Patienten.

Selbst bei mehreren Metastasen in einem solitären Organ ist nach gängiger Meinung bei deren vollständiger Resektion bei GEPNET von einer kurativen Intention auszugehen (Seeber und Strumberg 2006). Einige unserer Operationen, die lokal am NET kurativ hätten eingestuft werden können, da sie ohne Residualtumor reseziert worden waren, waren nicht als solche zu werten, da ein maligner Zweittumor anwesend war, was leider den R-Status verschlechtern musste (R2) (Wittekind 2007).

6.7 Vergleich nach Charlson Comorbidity Score

Der Vergleich der Werte zwischen Toronto und Jena zeigt ähnliche Daten mit einer Verschiebung zu höheren Charlson-Scores in Jena, so dass in Jena also mehr Patienten mit Zusatzerkrankungen behandelt wurden (siehe Tab. 49). Dies ist bei ähnlichem Altersdurchschnitt ein markanter Unterschied in den Studienpopulationen.

Tabelle 49: Altersadjustierter Charlson-Comorbidity-Score

Autor	Anzahl	0	1	2	3+
Jena	138	82 (59%)	3 (2%)	9 (7%)	44 (32%)
(Rothenstein et al. 2008)	193	137 (71.0%)	10 (5.2%)	13 (6.7%)	33 (17.1%)

Am Uniklinikum Jena war in 98% der 141 Patienten der Charlson Comorbidity Score zu eruieren, in Toronto in 100% der 193 Patienten.

Diese Daten geben Anlass zu der Frage, wie wichtig es ist, die Komorbiditäten der Patienten in die Therapieentscheidung mit einfließen zu lassen. Es muss immer ein Abwägen sein, welchem Patienten man sich mit langjähriger klinischer Erfahrung und gleichzeitig wissenschaftlich verifizierten Scores wie dem Charlson Comorbidity Score auch chirurgisch zuwendet.

6.8 Vergleich nach Immunhistochemie

In der folgenden Gegenüberstellung der immunhistochemischen Nachweise werden nur die GEPNET, welche in Jena primär behandelt wurden, betrachtet (n = 118). Es gibt leider nur sehr wenige Studien, die über diese Merkmale detaillierte Angaben machen (Tab. 50).

Tabelle 50: CgA und Synaptophysin-positive Histologien bei GEPNET

Autor	Anzahl	Chromogranin und/oder Synaptophysin-Positivität
Uni-Klinikum Jena	118	89% (105/118)
(Pape et al. 2008a), Berlin	399	100% (399/399)

Pape et al. definierten CgA- und/oder Synaptophysin-Positivität als Einschlusskriterium in ihrer Studie mit 399 Patienten (Pape et al. 2008a). Yildiz et. al. zum Beispiel erwähnen zwar beiläufig im Methodenteil, dass die Chromograninfärbung in der histologischen Aufarbeitung der Präparate ihrer Patienten durchgeführt wurde, sparen diesen Fakt aber sonst komplett aus, Synaptophysin wird nicht einmal erwähnt (Yildiz et al. 2010).

6.9 Vergleich der Überlebensraten

Die GEPNET sind eine heterogene Gruppe mit einem je nach Studie unterschiedlichen Casemix. Wir haben unsere Kohorte nach Überlebenszeit analysiert und sie mit anderen publizierten Kohorten verglichen (Tab. 51).

Tabelle 51: Vergleich der Überlebensraten nach GEPNET-Diagnose

Autor	Anzahl Patienten	5-JÜR	10-Jahres-Überleben	Medianes Überleben
Uni-Klinikum Jena	141	66%	43%	104 Monate *)
(Pape et al. 2004)	254	57,1%	--	114 Monate*)
(Pape et al. 2008a)	399	78 %	63 %	169 Monate **)
(Rothenstein et al. 2008)	193	58 %	--	79 Monate *)
(Garcia-Carbonero et al. 2010)	907	75,4 %	--	120 Monate *)

*) alle Patienten, **) kurative Intention

Die 5-Jahres-Überlebensraten der Studien für alle Patienten schwanken zwischen 57% und 78%, die medianen Überlebensraten 79 und 120 Monaten (Tab. 51).

Untersucht man die Zusammensetzung des Patientengutes der verschiedenen Studien nach unterschiedlichen Lokalisationen der Tumoren, ihrer Gradings, ihrer Stadien, der Alterszusammensetzung, den Komorbiditäten, so findet man (vergleiche Tab. 39-50), dass diese Kollektive anhand vieler Variablen voneinander abweichen. Von daher sind die Überlebenszeitunterschiede plausibel erklärbar: GEP-NET-Patienten zusammengenommen sind eine sehr heterogene Gruppe und unterscheiden sich stark, je nach Land und Zentrum und Zeitpunkt der Beobachtung (siehe Berlin 2004 vs. 2008, Tab. 51).

Gründe für bessere Ergebnisse könnten sein, dass

- mehr gutartige GEPNET vorhanden waren,
- vermehrte Aufmerksamkeit zu früherer Diagnose und niedrigeren Stadien führte,
- die Überlebenszeit wegen (chirurgischer) Expertise auf dem Gebiet erhöht war.

Das Ergebnis hängt also vom Casemix ab. Die Lokalisation an sich hat bei NET weniger Einfluss auf die Überlebensrate als bei konventionellen Karzinomen (vergl. Tab. 37 & 38 ff.). Beispielhaft sei erwähnt, dass NET des Magens vom Typ I sehr lange leben, während bösartige, weit fortgeschrittene neuroendokrine Karzinome vom Typ 4 gleicher Lokalisation hier miserable Überlebenszeiten aufweisen (Rappel et al. 1995, Rappel et al. 1996). Vielmehr sind die Stadien und deren Inhalte maßgebend für eine prognostische Trennschärfe (vergl. Tab. 37 & 38 ff).

7 Zusammenfassung

Die Darstellung einer übergreifenden Entität „GEP-NET“ wird von einigen Autoren kritisch gesehen und mit der Forderung verknüpft, endokrine Tumoren des Gastrointestinaltraktes (klassisch als „Karzinoide“ bezeichnet) und endokrine Tumoren des Pankreas aufgrund unterschiedlicher genetischer Profile als separate Entitäten zu betrachten (Zikusoka et al. 2005, Oberg 2009).

Trotz kontroverser Ansichten über die genaue Definition der Entität GEPNET, der Heterogenität der Tumoren in den Kollektiven und der eingeschränkt aussagefähigen Ergebnisse unserer eigenen Arbeit (Retrospektivität, geringe Fallzahl) ist es meines Erachtens sinnvoll, diese Tumoren als GEPNET in Zukunft nach einem TNM-System zu bewerten, da die ENETS-TNM-Stadien prognostisch relevant sind. Bisher fehlten Veröffentlichungen mit der nötigen Patientenzahl, um eine breite Verwendung des ENETS-TNM zu befürworten. Diese liegen nun aus dem gleichen Zentrum vor (Charité Berlin), das auch das Deutsche NET-Register aufgebaut hat (Pape et al. 2008b, Jann et al. 2011). Mit diesen Studien ist eine prognostische Trennschärfe der Stufen der ENETS TNM bewiesen. Unsere eigenen Ergebnisse unterstreichen dies (siehe Tab. 38 und Abb. 20).

Die breite Akzeptierung der TNM Richtlinien für neuroendokrine Tumoren in der Fachwelt wäre ein großer Schritt in Richtung einer standardisierten Patientenbehandlung. Der erste Schritt ist durch die Aufnahme einer zusammengefassten Version des ENETS TNM Systems in Form einer offiziellen TNM-Klassifikation der „Union for International Cancer Control“ (UICC) erfolgt (Wittekind und Meyer 2010).

Die Anstrengung des Deutschen NET-Registers, die Daten der größten deutschen Behandlungszentren zusammen zu führen und diesen Zentren Hilfestellungen für standardisierte Behandlungsalgorithmen anzubieten, ist ein Schritt in die richtige Richtung (Ploekinger et al. 2009).

Die „ENETS Guidelines for the Standard of Care“ sind in diesem Zusammenhang eine zusätzliche Hilfestellung (Klöppel et al. 2009).

Es konnten durch diese Arbeit insgesamt 107 Patienten aus Jena retrospektiv in das deutschlandweite NET-Register eingebracht werden (Aufnahmedatum definitionsgemäß ab 01.01.1999). Jena ist damit eines der nachgewiesenermaßen größten Behandlungszentren für GEPNET in Deutschland (Ploekinger et al. 2009) (siehe auch Abbildung 8, S. 36).

Es bestehen in Deutschland noch Defizite in den Versorgungsstandards, wie die niedrige Anzahl vorhandener KI-67- bzw. Mitosen-Indices beispielhaft aufzeigt, die zur schnellen Eingruppierung der Tumoren in das prognoserelevante TNM-System notwendig wären (Ploekinger et al. 2009).

Zukünftige Ziele müssen vor allem sein, die Anwendung der schon bestehenden TNM-Klassifikation und der durch die ENETS vorgeschlagenen Behandlungspfade praktisch einzuführen und diese Standards in der Klinik jedem zugänglich zu machen, z.B. durch schnell einsehbare (elektronische) Ordner mit Richtlinien und Behandlungspfaden.

Um eine standardisierte Vorgehensweise in Diagnostik, Therapie und Nachsorge nach den ENETS Richtlinien zu erreichen und eine Eingruppierung in das TNM-System zu gewährleisten, bedarf es eines interdisziplinär tätigen Netzwerkes kooperativ im Team tätiger Ärzte aus anderem Chirurgie, Endokrinologie, Onkologie, Pathologie, Radiologie und biochemischer Forschung, wie dies im interdisziplinären „GEP-NET Jena“ realisiert wurde. Die Versorgungsqualität auf diesem Standard aufrecht zu erhalten und auszubauen wird in Zukunft wegen der Dichte und Komplexität der Informationen zu diesem seltenen Krankheitsbild in den Händen von erfahrenem Personal an universitären Zentren mit hoher fachlicher Expertise für GEPNET am besten möglich sein.

8 Literatur- und Quellenverzeichnis

- Anlauf M, Perren A, Klöppel G. 2007a. Endocrine precursor lesions and microadenomas of the duodenum and pancreas with and without MEN1: criteria, molecular concepts and clinical significance. *Pathobiology*, 74 (5):279-284.
- Anlauf M, Garbrecht N, Bauersfeld J, Schmitt A, Henopp T, Komminoth P, Heitz P, Perren A, Klöppel G. 2007b. Hereditary neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Virchows Arch*, 451 Suppl 1:S29-38.
- Ardill J. 2008. Circulating markers for endocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Ann Clin Biochem*, 45 (Pt 6):539-559.
- Arnold R. 1997. [Carcinoid tumor--a questionable entity?]. *Chirurg*, 68 (2):132-135.
- Arnold R. 2005. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Introduction: definition, historical aspects, classification, staging, prognosis and therapeutic options. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 19 (4):491-505.
- Auernhammer C, Göke B. 2007. Medical treatment of gastrinomas. *Wien Klin Wochenschr*, 119 (19-20):609-615.
- Auernhammer C, Jauch K, Hoffmann J. 2009. [Liver metastases from neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system--therapeutic strategies]. *Zentralbl Chir*, 134 (5):410-417.
- Bendelow J, Apps E, Jones L, Poston G. 2008. Carcinoid syndrome. *Eur J Surg Oncol*, 34 (3):289-296.
- Berge T, Linell F. 1976. Carcinoid tumours. Frequency in a defined population during a 12-year period. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]*, 84 (4):322-330.
- Bergestuen D, Aabakken L, Holm K, Vatn M, Thiis-Evensen E. 2009. Small intestinal neuroendocrine tumors: prognostic factors and survival. *Scand J Gastroenterol*, 44 (9):1084-1091.
- Berney DM, Gopalan A, Kudahetti S, Fisher G, Ambrosine L, Foster CS, Reuter V, Eastham J, Moller H, Kattan MW, Gerald W, Cooper C, Scardino P, Cuzick J. 2009. Ki-67 and outcome in clinically localised prostate cancer: analysis of conservatively treated prostate cancer patients from the Trans-Atlantic Prostate Group study. *Br J Cancer*, 100 (6):888-893.
- Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Caplin M, Davar J. 2008. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol*, 101 (3):378-381.
- Bilimoria KY, Bentrem DJ, Wayne JD, Ko CY, Bennett CL, Talamonti MS. 2009. Small bowel cancer in the United States: changes in epidemiology, treatment, and survival over the last 20 years. *Ann Surg*, 249 (1):63-71.

- Burke A, Sobin L, Federspiel B, Shekitka K, Helwig E. 1990. Goblet cell carcinoids and related tumors of the vermiform appendix. *Am J Clin Pathol*, 94 (1):27-35.
- Capella C, Heitz P, Höfler H, Solcia E, Klöppel G. 1995. Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch*, 425 (6):547-560.
- Castillo JG, Filsoufi F, Adams DH, Raikhelkar J, Zaku B, Fischer GW. 2008. Management of patients undergoing multivalvular surgery for carcinoid heart disease: the role of the anaesthetist. *Br J Anaesth*, 101 (5):618-626.
- Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie C. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40 (5):373-383.
- Couvelard A, Sauvanet A. 2008. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: indications for and pitfalls of frozen section examination. *Virchows Arch*, 453 (5):441-448.
- Day IN, Thompson RJ. 2010. UCHL1 (PGP 9.5): neuronal biomarker and ubiquitin system protein. *Prog Neurobiol*, 90 (3):327-362.
- de Jong M, Breeman W, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning E. 2009. Tumor imaging and therapy using radiolabeled somatostatin analogues. *Acc Chem Res*, 42 (7):873-880.
- Ding Y, Wang S, Liu J, Yang Y, Liu Z, Li J, Zhang B, Chen Y, Ding M. 2009. Neuropsychiatric Profiles of Patients with Insulinomas. *Eur Neurol*, 63 (1):48-51.
- Doherty G. 2005. Rare endocrine tumours of the GI tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 19 (5):807-817.
- Edge, S.B. und andere, Hrsg. 2011. *AJCC Cancer Staging Manual Siebte Auflage*. New York: Springer Verlag.
- Ehehalt F, Saeger HD, Schmidt CM, Grützmann R. 2009. Neuroendocrine tumors of the pancreas. *Oncologist*, 14 (5):456-467.
- Ellison E, Johnson J. 2009. The Zollinger-Ellison syndrome: a comprehensive review of historical, scientific, and clinical considerations. *Curr Probl Surg*, 46 (1):13-106.
- Eriksson B, Oberg K, Stridsberg M. 2000. Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*, 62 Suppl 1:33-38.
- Extermann M. 2000. Measuring comorbidity in older cancer patients. *Eur J Cancer*, 36 (4):453-471.
- Freesmeyer M, Wurst C, Uberrueck T, Scholz T, Knösel T, Schulz S, Settmacher U. 2009. Intraoperative identification of a neuroendocrine tumour diagnosed by ⁶⁸Ga-DOTATOC PET but undetectable by surgical palpation or conventional imaging. *Nuklearmedizin*, 48 (5):N50-51.
- Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G, Díaz-Pérez JA, Martínez Del Prado MP, Alonso Orduña V, Sevilla-García I, Villabona-Artero C, Beguiristain-Gómez A, Llanos-Muñoz M, Marazuela M, Alvarez-Escola C, Castellano D, Vilar E, Jiménez-Fonseca P, Teulé A, Sastre-Valera J, Benavent-Viñuelas M,

- Monleon A, Salazar R. 2010. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol*, 21 (9):1794-1803.
- Gerdes J, Schwab U, Lemke H, Stein H. 1983. Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation. *Int J Cancer*, 31 (1):13-20.
- Gold A. 2010. Physicians' "right of conscience"- beyond politics. *J Law Med Ethics*, 38 (1):134-142.
- Greenblatt DY, Kelly KJ, Rajamanickam V, Wan Y, Hanson T, Rettammel R, Winslow ER, Cho CS, Weber SM. 2011. Preoperative Factors Predict Perioperative Morbidity and Mortality After Pancreaticoduodenectomy. *Ann Surg Oncol*,
- Greenstein AJ, Balasubramanian S, Harpaz N, Rizwan M, Sachar DB. 1997. Carcinoid tumor and inflammatory bowel disease: a study of eleven cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol*, 92 (4):682-685.
- Grobmyer S, Vogel S, McGuigan J, Copeland E, Hochwald S. 2009. Reoperative surgery in sporadic Zollinger-Ellison Syndrome: longterm results. *J Am Coll Surg*, 208 (5):718-722; discussion 722-714.
- Gross M, Berger I. 2007. [Primary metastatic renal metastatic carcinoid tumor in a young male patient: a contribution to the differential diagnosis of neuroendocrine tumors]. *Pathologe*, 28 (4):285-290.
- Gurusamy K, Pamecha V, Sharma D, Davidson B. 2009. Palliative cytoreductive surgery versus other palliative treatments in patients with unresectable liver metastases from gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumours. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD007118.
- Guzzo TJ, Dluzniewski P, Orosco R, Platz EA, Partin AW, Han M. 2010. Prediction of mortality after radical prostatectomy by Charlson comorbidity index. *Urology*, 76 (3):553-557.
- Hall W, Ramachandran R, Narayan S, Jani A, Vijayakumar S. 2004. An electronic application for rapidly calculating Charlson comorbidity score. *BMC Cancer*, 4:94.
- Hauso O, Gustafsson BI, Kidd M, Waldum HL, Drozdov I, Chan AK, Modlin IM. 2008. Neuroendocrine tumor epidemiology: contrasting Norway and North America. *Cancer*, 113 (10):2655-2664.
- Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. 2008. Cancer risks in ulcerative colitis patients. *Int J Cancer*, 123 (6):1417-1421.
- Hiripi E, Bermejo J, Sundquist J, Hemminki K. 2009. Familial gastrointestinal carcinoid tumours and associated cancers. *Ann Oncol*, 20 (5):950-954.
- Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M. 2010. Epidemiological study of

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol*, 45 (2):234-243.
- Izickson L, English Jr, Zirwas M. 2006. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol*, 55 (2):193-208.
- Jamali M, Chetty R. 2008. Predicting prognosis in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: an overview and the value of Ki-67 immunostaining. *Endocr Pathol*, 19 (4):282-288.
- Jann H, Roll S, Couvelard A, Hentic O, Pavel M, Müller-Nordhorn J, Koch M, Röcken C, Rindi G, Ruszniewski P, Wiedenmann B, Pape UF. 2011. Neuroendocrine tumors of midgut and hindgut origin: Tumor-node-metastasis classification determines clinical outcome. *Cancer*,
- Järhult J, Landerholm K, Falkmer S, Nordenskjöld M, Sundler F, Wierup N. 2010. First report on metastasizing small bowel carcinoids in first-degree relatives in three generations. *Neuroendocrinology*, 91 (4):318-323.
- Klöppel G. 2003. [Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract]. *Pathologe*, 24 (4):287-296.
- Klöppel G. 2007. Tumour biology and histopathology of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21 (1):15-31.
- Klöppel G, Clemens A. 1996. The biological relevance of gastric neuroendocrine tumors. *Yale J Biol Med*, 69 (1):69-74.
- Klöppel G, Scherübl H. 2010. [Neuroendocrine tumors of the stomach. Risk stratification and therapy]. *Pathologe*, 31 (3):182-187.
- Klöppel G, Perren A, Heitz P. 2004. The gastroenteropancreatic neuroendocrine cell system and its tumors: the WHO classification. *Ann N Y Acad Sci*, 1014:13-27.
- Klöppel G, Rindi G, Anlauf M, Perren A, Komminoth P. 2007. Site-specific biology and pathology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Virchows Arch*, 451 Suppl 1:S9-27.
- Klöppel G, Couvelard A, Perren A, Komminoth P, McNicol A, Nilsson O, Scarpa A, Scoazec J, Wiedenmann B, Papotti M, Rindi G, Plöckinger U. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology*, 90 (2):162-166.
- Koopmans K, Brouwers A, De Hooge M, Van der Horst-Schrivers A, Kema I, Wolffenbuttel B, De Vries E, Jager P. 2005. Carcinoid crisis after injection of 6-18F-fluorodihydroxyphenylalanine in a patient with metastatic carcinoid. *J Nucl Med*, 46 (7):1240-1243.
- Kornberg A, Grube T, Wagner T, Homman M, Schotte U, Scheele J. 2001. Multivisceral transplantation for abdominal malignancy: indication, technique, and results in three patients. *Transplant Proc*, 33 (1-2):1558-1559.
- Le Marc'hadour F, Bost F, Peoc'h M, Roux JJ, Pasquier D, Pasquier B. 1994. Carcinoid tumour complicating inflammatory bowel disease.

- A study of two cases with review of the literature. *Pathol Res Pract*, 190 (12):1185-1192; discussion 1193-1200.
- Lepage C, Rachet B, Coleman MP. 2007. Survival from malignant digestive endocrine tumors in England and Wales: a population-based study. *Gastroenterology*, 132 (3):899-904.
- Lito P, Pantanowitz L, Marotti J, Aboulafia D, Campbell V, Bower M, Dezube B. 2009. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in patients with HIV infection: a trans-Atlantic series. *Am J Med Sci*, 337 (1):1-4.
- Lombard-Bohas C, Mitry E, O'Toole D, Louvet C, Pilon D, Cadiot G, Borson-Chazot F, Aparicio T, Ducreux M, Lecomte T, Etienne P, Cacheux W, Legoux J, Seitz J, Ruzsniewski P, Chayvialle J, Rougier P. 2009. Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology*, 89 (2):217-222.
- McCusker M, Coté T, Clegg L, Sobin L. 2002. Primary malignant neoplasms of the appendix: a population-based study from the surveillance, epidemiology and end-results program, 1973-1998. *Cancer*, 94 (12):3307-3312.
- McGevna L, Tavakkol Z. 2010. Images in clinical medicine. Necrolytic migratory erythema. *N Engl J Med*, 362 (1):e1.
- Modlin I, Lye K, Kidd M. 2003. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*, 97 (4):934-959.
- Modlin I, Kidd M, Latich I, Zikusoka M, Shapiro M. 2005. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology*, 128 (6):1717-1751.
- Modlin I, Oberg K, Chung D, Jensen R, de Herder W, Thakker R, Caplin M, Delle Fave G, Kaltsas G, Krenning E, Moss S, Nilsson O, Rindi G, Salazar R, Ruzsniewski P, Sundin A. 2008. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Lancet Oncol*, 9 (1):61-72.
- Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B. 2010. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer*, 17 (4):909-918.
- O'Sullivan S, Redmond J. 2005. Insulinoma presenting as refractory late-onset epilepsy. *Epilepsia*, 46 (10):1690-1691.
- O'Toole D, Grossman A, Gross D, Delle Fave G, Barkmanova J, O'Connor J, Pape U, Plöckinger U. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: biochemical markers. *Neuroendocrinology*, 90 (2):194-202.
- Oberg K. 2005. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: recent advances in molecular genetics, diagnosis, and treatment. *Curr Opin Oncol*, 17 (4):386-391.
- Oberg K. 2009. Genetics and molecular pathology of neuroendocrine gastrointestinal and pancreatic tumors (gastroenteropancreatic

- neuroendocrine tumors). *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 16 (1):72-78.
- Oberg KE, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. 2010. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology*, 139 (3):742-753, 753.e741.
- Oken M, Creech R, Tormey D, Horton J, Davis T, McFadden E, Carbone P. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*, 5 (6):649-655.
- Pape U, Berndt U, Mueller-Nordhorn J, Boehmig M, Roll S, Koch M, Willich S, Wiedenmann B. 2008a. Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr Relat Cancer*,
- Pape U, Jann H, Müller-Nordhorn J, Bockelbrink A, Berndt U, Willich S, Koch M, Röcken C, Rindi G, Wiedenmann B. 2008b. Prognostic relevance of a novel TNM classification system for upper gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*,
- Pape UF, Böhmig M, Berndt U, Tiling N, Wiedenmann B, Plöckinger U. 2004. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center. *Ann N Y Acad Sci*, 1014:222-233.
- Paterick TJ, Carson GV, Allen MC, Paterick TE. 2008. Medical informed consent: general considerations for physicians. *Mayo Clin Proc*, 83 (3):313-319.
- Pearse AG. 1969. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of the APUD series and the embryologic, physiologic and pathologic implications of the concept. *J Histochem Cytochem*, 17 (5):303-313.
- Pinchot S, Holen K, Sippel R, Chen H. 2008. Carcinoid tumors. *Oncologist*, 13 (12):1255-1269.
- Plöckinger U, Wiedenmann B. 2005. Endocrine tumours of the gastrointestinal tract. Management of metastatic endocrine tumours. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 19 (4):553-576.
- Plöckinger U, Bechstein O, Hrsg. 2007. Neuroendokrine gastrointestinale Tumoren. Erste Aufl. Bremen: Uni-Med-Verlag.
- Plöckinger U, Wiedenmann B, de Herder W. 2009. ENETS Consensus Guidelines for the Standard of Care in Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, 90 (2):159-161.
- Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning E, de Herder W, Goede A, Caplin M, Oberg K, Reubi J, Nilsson O, Delle Fave G, Ruszniewski P, Ahlman H, Wiedenmann B. 2004. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). *Neuroendocrinology*, 80 (6):394-424.
- Ploekinger U, Kloeppel G, Wiedenmann B, Lohmann R, Centers roGN. 2009. The German NET-registry: an audit on the diagnosis and

- therapy of neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 90 (4):349-363.
- Pöll F, Lehmann D, Illing S, Gjinj M, Jacobs S, Lupp A, Stumm R, Schulz S. 2010. Pasireotide and octreotide stimulate distinct patterns of sst2A somatostatin receptor phosphorylation. *Mol Endocrinol*, 24 (2):436-446.
- Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. 2010. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (68)Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37 (1):67-77.
- Quaadvlieg PF, Visser O, Lamers CB, Janssen-Heijnen ML, Taal BG. 2001. Epidemiology and survival in patients with carcinoid disease in The Netherlands. An epidemiological study with 2391 patients. *Ann Oncol*, 12 (9):1295-1300.
- Rappel S, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. 1995. Prognosis of gastric carcinoid tumours. *Digestion*, 56 (6):455-462.
- Rappel S, Rindi G, Bordi C, Capella C, Solcia E, Altendorf-Hofmann A, Stolte M. 1996. [Carcinoid tumors of the stomach in atrophic autoimmune gastritis: classification, differential diagnosis and prognosis]. *Verh Dtsch Ges Pathol*, 80:199-207.
- Rathert M, Ubrig B, Atkins DJ, Roth S. 2011. [Carcinoid tumor of the testis.]. *Urologe A*,
- Rindi G, Capella C, Solcia E. 1998. Cell biology, clinicopathological profile, and classification of gastro-enteropancreatic endocrine tumors. *J Mol Med*, 76 (6):413-420.
- Rindi G, Leiter A, Kopin A, Bordi C, Solcia E. 2004. The "normal" endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. *Ann N Y Acad Sci*, 1014:1-12.
- Rindi G, Bordi C, Rappel S, La Rosa S, Stolte M, Solcia E. 1996. Gastric carcinoids and neuroendocrine carcinomas: pathogenesis, pathology, and behavior. *World J Surg*, 20 (2):168-172.
- Rindi G, Bordi C, La Rosa S, Solcia E, Delle Fave G, (GIPAD) GIPAD, Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica/International Academy of Pathology IadSI. 2011. Gastroenteropancreatic (neuro)endocrine neoplasms: the histology report. *Dig Liver Dis*, 43 Suppl 4:S356-360.
- Rindi G, Klöppel G, Couvelard A, Komminoth P, Körner M, Lopes J, McNicol A, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec J, Wiedenmann B. 2007. TNM staging of midgut and hindgut (neuro) endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*, 451 (4):757-762.
- Rindi G, Klöppel G, Alhman H, Caplin M, Couvelard A, de Herder W, Eriksson B, Falchetti A, Falconi M, Komminoth P, Körner M, Lopes J, McNicol A, Nilsson O, Perren A, Scarpa A, Scoazec J, Wiedenmann B. 2006. TNM staging of foregut (neuro)endocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch*, 449 (4):395-401.

- Robiolio P, Rigolin V, Wilson J, Harrison J, Sanders L, Bashore T, Feldman J. 1995. Carcinoid heart disease. Correlation of high serotonin levels with valvular abnormalities detected by cardiac catheterization and echocardiography. *Circulation*, 92 (4):790-795.
- Rothenstein J, Cleary S, Pond G, Dale D, Gallinger S, Moore M, Brierley J, Siu L. 2008. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: a decade of experience at the Princess Margaret Hospital. *Am J Clin Oncol*, 31 (1):64-70.
- Ruf J, Heuck F, Schiefer J, Denecke T, Elgeti F, Pascher A, Pavel M, Stelter L, Kropf S, Wiedenmann B, Amthauer H. 2009. Impact of Multiphase Ga-DOTATOC-PET/CT on Therapy Management in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, 84 (3):158-164.
- Ruszniewski P, Delle Fave G, Cadiot G, Komminoth P, Chung D, Kos-Kudla B, Kianmanesh R, Hochhauser D, Arnold R, Ahlman H, Pauwels S, Kwekkeboom DJ, Rindi G, Conference FC, Society EnT. 2006. Well-differentiated gastric tumors/carcinomas. *Neuroendocrinology*, 84 (3):158-164.
- Sauer J, Hinze R, Dommisch K. 2007. [Mixed exocrine-endocrine gastric carcinoma: a rarity of little consequence?]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 (40):2077-2080.
- Scheidhauer K, Miederer M, Gaertner F. 2009. [PET-CT for neuroendocrine tumors and nuclear medicine therapy options.]. *Radiologe*, 49 (3):217-223.
- Scherübl H, Klöppel G. 2009. [Rectal carcinoids on the rise - update.]. *Z Gastroenterol*, 47 (4):365-371.
- Scherübl H, Jensen RT, Cadiot G, Stölzel U, Klöppel G. 2010. Neuroendocrine tumors of the small bowels are on the rise: Early aspects and management. *World J Gastrointest Endosc*, 2 (10):325-334.
- Scherübl H, Faiss S, Jahn H, Liehr R, Schwertner C, Steinberg J, Stölzel U, Weinke T, Zimmer T, Klöppel G. 2009. [Neuroendocrine tumors of the stomach (gastric carcinoids) are on the rise: good prognosis with early detection]. *Dtsch Med Wochenschr*, 134 (30):1529-1535.
- Schmitt-Gräff A, Nitschke R, Wiedenmann B. 2001. [Gastroenteropancreatic neuroendocrine/endocrine tumors. Current pathologic-diagnostic view]. *Pathologe*, 22 (2):105-113.
- Seeber S, Strumberg D. 2006. [Metastases with CUP syndrome]. *Urologe A*, 45 (5):614-619.
- Simpson S, Vinik AI, Marangos PJ, Lloyd RV. 1984. Immunohistochemical localization of neuron-specific enolase in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Correlation with tissue and serum levels of neuron-specific enolase. *Cancer*, 54 (7):1364-1369.
- Starker L, Carling T. 2009. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol*, 21 (1):29-33.

- Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, Scarpa A, Taal B, Kwekkeboom DJ, Lopes JM, Perren A, Nikou G, Yao J, Delle Fave GF, O'Toole D, participants FCC. 2008. Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro)endocrine tumors: foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*, 87 (1):47-62.
- Stroosma O, Delaere K. 2008. Carcinoid tumours of the testis. *BJU Int*, 101 (9):1101-1105.
- Strosberg J, Nasir A, Coppola D, Wick M, Kvols L. 2009. Correlation between grade and prognosis in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Hum Pathol*, 40 (9):1262-1268.
- Sundin A, Garske U, Orlefors H. 2007. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 21 (1):69-85.
- THORSON A, BIORCK G, BJORKMAN G, WALDENSTROM J. 1954. Malignant carcinoid of the small intestine with metastases to the liver, valvular disease of the right side of the heart (pulmonary stenosis and tricuspid regurgitation without septal defects), peripheral vasomotor symptoms, bronchoconstriction, and an unusual type of cyanosis; a clinical and pathologic syndrome. *Am Heart J*, 47 (5):795-817.
- Toumpanakis C, Caplin M. 2008. Molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Am J Gastroenterol*, 103 (3):729-732.
- van Beek A, de Haas E, van Vloten W, Lips C, Roijers J, Canninga-van Dijk M. 2004. The glucagonoma syndrome and necrolytic migratory erythema: a clinical review. *Eur J Endocrinol*, 151 (5):531-537.
- Volante M, Rindi G, Papotti M. 2006. The grey zone between pure (neuro)endocrine and non-(neuro)endocrine tumours: a comment on concepts and classification of mixed exocrine-endocrine neoplasms. *Virchows Arch*, 449 (5):499-506.
- Volante M, Righi L, Asioli S, Bussolati G, Papotti M. 2007. Goblet cell carcinoids and other mixed neuroendocrine/nonneuroendocrine neoplasms. *Virchows Arch*, 451 Suppl 1:S61-69.
- Weber H, Venzon D, Lin J, Fishbein V, Orbuch M, Strader D, Gibril F, Metz D, Fraker D, Norton J. 1995. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology*, 108 (6):1637-1649.
- Weis J, Boehncke A. 2011. [Psychological comorbidity in patients with cancer]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 54 (1):46-51.
- Williams ED, Sandler M. 1963. CLASSIFICATION OF CARCINOID TUMOURS. *Lancet*, 1 (727):238-&.
- Wittekind C. 2007. [Problems with residual tumor classification, particularly R1]. *Chirurg*, 78 (9):785-791.

- Wittekind C, Meyer HJ, Hrsg. 2010. TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Siebente Auflage. Weinheim: Wiley-VCH Verlag.
- Wolf M, Wunderlich H, Hindermann W, Gajda M, Schreiber G, Schubert J. 2006. Case report: primary carcinoid tumor of the testicle without metastases in combination with testicular atrophy and testosterone deficiency. *Int Urol Nephrol*, 38 (3-4):625-628.
- Wong NA, Harrison DJ. 2001. Colorectal neoplasia in ulcerative colitis-recent advances. *Histopathology*, 39 (3):221-234.
- Yao JC, Hassan M, Phan A, Dagohoy C, Leary C, Mares JE, Abdalla EK, Fleming JB, Vauthey JN, Rashid A, Evans DB. 2008. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J Clin Oncol*, 26 (18):3063-3072.
- Yeung M, Pasieka J. 2009. Gastrinomas: a historical perspective. *J Surg Oncol*, 100 (5):425-433.
- Yildiz O, Ozguroglu M, Yanmaz T, Turna H, Serdengeci S, Dogusoy G. 2010. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: 10-year experience in a single center. *Med Oncol*, 27 (4):1050-1056.
- Zikusoka M, Kidd M, Eick G, Latich I, Modlin I. 2005. The molecular genetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer*, 104 (11):2292-2309.
- Zimmer C, Günnicker M, Peters J. 2001. [Anaesthetic management for hemihepatectomy in a patient with carcinoid-syndrome]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 36 (12):763-767.

Pat. – Etikett	date: _____ prospective: y / n	date of death: _____ reason: _____ tumor-related: y / n / ? certified: y / n / ?
-----------------------	-----------------------------------	---

MAIN DIAGNOSIS

date: _____ organ: _____ <input type="checkbox"/> foregut <input type="checkbox"/> midgut <input type="checkbox"/> hindgut <input type="checkbox"/> CUP <input type="checkbox"/> functioning <input type="checkbox"/> non-functioning syndrome: _____	date first symptoms: _____ organ: _____ <input type="checkbox"/> foregut <input type="checkbox"/> midgut <input type="checkbox"/> hindgut <input type="checkbox"/> CUP <input type="checkbox"/> functioning <input type="checkbox"/> non-functioning syndrome: _____	date: _____ (if main diagnosis changed) organ: _____ <input type="checkbox"/> foregut <input type="checkbox"/> midgut <input type="checkbox"/> hindgut <input type="checkbox"/> CUP <input type="checkbox"/> functioning <input type="checkbox"/> non-functioning syndrome: _____
metastases: _____ MEN I: y / n / ? VHL: y / n / ? NF1: y / n / ?		
additional neoplasia: <input type="checkbox"/> gastrointestinal <input type="checkbox"/> prostate <input type="checkbox"/> breast <input type="checkbox"/> cervix <input type="checkbox"/> lung <input type="checkbox"/> ovary <input type="checkbox"/> lymphoma <input type="checkbox"/> other: _____		
carcinoid heart disease: y / n / ?		

trials		
name: _____	start: _____	end: _____
name: _____	start: _____	end: _____

VISIT date: _____

imaging			
primary: y / n / ?	method: <input type="checkbox"/> MRT, <input type="checkbox"/> CT, <input type="checkbox"/> Rx, <input type="checkbox"/> US, <input type="checkbox"/> EUS, <input type="checkbox"/> SRS, <input type="checkbox"/> PET, <input type="checkbox"/> PET-CT, <input type="checkbox"/> Scinti, <input type="checkbox"/> MIBG		
liver mets: y / n / ?	method: <input type="checkbox"/> MRT, <input type="checkbox"/> CT, <input type="checkbox"/> Rx, <input type="checkbox"/> US, <input type="checkbox"/> EUS, <input type="checkbox"/> SRS, <input type="checkbox"/> PET, <input type="checkbox"/> PET-CT, <input type="checkbox"/> Scinti, <input type="checkbox"/> MIBG		
additional mets: y / n / ?	which: _____		
lab investigations			
chromogranin A: _____ µg/l - U/l	glucagon: _____ pg/ml	secretin-test: y / n / ?	pathological results: y / n / ?
5-HIAA, Urin: _____ µmol/d - mg/d	gastrin: _____ pg/ml	fasting-test: y / n / ?	pathological results: y / n / ?
serotonin: _____ ng/ml	VIP: _____ pg/ml	glucagon-test: y / n / ?	pathological results: y / n / ?
insulin+gluc + _____ pmol/ml + mMol/L	NSE: _____ µg/l		
*Result of these investigations status: <input type="checkbox"/> first diagnosis, <input type="checkbox"/> remission, <input type="checkbox"/> partial remission, <input type="checkbox"/> stable disease, <input type="checkbox"/> progression			

THERAPY (medical: indicate substance i.e. SSA, IFN, streptozotocin, cisplatin, 5-FU etc.)

medical: _____	start: _____	end: _____	continued: y / n / ?
medical: _____	start: _____	end: _____	continued: y / n / ?
medical: _____	start: _____	end: _____	continued: y / n / ?
*Result of therapy status: <input type="checkbox"/> remission, <input type="checkbox"/> partial remission, <input type="checkbox"/> stable disease, <input type="checkbox"/> progression			
surgery	date: _____	*type: <input type="checkbox"/> curative, <input type="checkbox"/> palliative, <input type="checkbox"/> emergency	
therapy (indicate kind of surgery performed): _____			
*result primary: <input type="checkbox"/> R0, <input type="checkbox"/> R1, <input type="checkbox"/> R2, <input type="checkbox"/> Rx		*result mets: <input type="checkbox"/> R0, <input type="checkbox"/> R1, <input type="checkbox"/> R2, <input type="checkbox"/> Rx	
metastasis liver: y / n / ?		metastasis other: _____	
ablative ther.: date: _____ number of series: _____ type: _____			
*Result of therapy status: <input type="checkbox"/> remission, <input type="checkbox"/> partial remission, <input type="checkbox"/> stable disease, <input type="checkbox"/> progression			
PRRT date: _____ number of series: _____			
mode (ligand): _____ dose (cumulative): _____			
*Result of therapy status: <input type="checkbox"/> remission, <input type="checkbox"/> partial remission, <input type="checkbox"/> stable disease, <input type="checkbox"/> progression			

HISTOLOGY

primary:	date: _____	material: surgery / biopsy	NET: y / n / ?
	mitotic index / KI 67: _____	invasion: y / n / ?	chromogranin: + / - / ?
	*who classification: <input type="checkbox"/> 1a, high diff. tumor	<input type="checkbox"/> 1b, high diff. carcinoma	<input type="checkbox"/> 2, low diff. carcinoma
metastasis:	date: _____	material: surgery / biopsy	NET: y / n / ?
	<input type="checkbox"/> lymphnode / <input type="checkbox"/> liver / <input type="checkbox"/> other: _____	chromogranin: + / - / ?	synaptophysin: + / - / ?
	mitotic index / KI 67: _____	<input type="checkbox"/> 1a, high diff. tumor	<input type="checkbox"/> 1b, high diff. carcinoma
	*who classification: <input type="checkbox"/> 1a, high diff. tumor	<input type="checkbox"/> 1b, high diff. carcinoma	<input type="checkbox"/> 2, low diff. carcinoma

*bitte ausfüllen >>>> BITTE Zusatzbogen TNM Klassifikation verwenden

Anhang 1: Prospektiver Erhebungsbogen des NET-Registers

**AG Neuroendokrine gastrointestinale
Tumore (AG NET) der DGE und Deutsches Register
Neuroendokrine Gastrointestinale Tumore (NET-Register)**



Datenverarbeitung

Die Daten werden außer in der Krankenakte auch auf einem so genannten Dokumentationsbogen festgehalten werden. Dieser ist nicht mit Ihrem Namen, sondern nur mit einer anonymen Kennziffer versehen.

Die erhobenen Daten werden in anonymisierter Form in einem elektronischen Datenverwaltungssystem gespeichert, um so der wissenschaftlichen Auswertung zur Verfügung zu stehen. Aus den so anonymisierten Daten ist dann kein Rückschluss mehr auf Ihre Person möglich. Zur Überprüfung der korrekten Datenübertragung kann es vorkommen, dass ein Beauftragter des Projektleiters zusammen mit Ihrem Arzt kontrolliert, ob die im Rahmen der klinischen Studie erfassten Daten und Erhebungsbogen übereinstimmen.

Die Daten werden in einem zugangsgesicherten Raum aufbewahrt, die elektronischen Daten sind durch Zugangsberechtigungen gesichert.
Es kann vorkommen, dass die erhobenen Krankendaten an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesoberbehörde oder die Ethikkommission weitergegeben oder die Ergebnisse in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden. Es wird Ihnen versichert, dass hierbei die Belange der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes gewährleistet sind.

Bitte lesen Sie sich diesen Aufklärungsbogen in Ruhe durch. Bringen Sie bitte die unterschriebene Einverständniserklärung zum nächsten Termin mit.

Bitte fragen Sie, wenn Sie etwas nicht verstanden haben oder mehr über die Datenerhebung erfahren möchten. Gegebenenfalls sollten Sie einen erneuten ambulanten Termin mit Ihrer/Ihrem betreuenden Ärztin/Arzt vereinbaren.
Wir geben Ihnen gerne Auskunft im Aufklärungsgespräch.

Bitte fragen Sie uns nach Allem, was Ihnen wichtig erscheint. Sowohl diese Aufklärungsinformation, als auch Ihre Einverständniserklärung wird in Ihrer Akte abgelegt werden. Darüber hinaus erhalten Sie eine Kopie der Aufklärung und der Einverständniserklärung für Ihre Unterlagen.

Anhang 2: Informationsblatt für Patienten über die Aufnahme ins Deutsche NET-Register

**AG Neuroendokrine gastrointestinale
Tumore (AG NET) der DGE und Deutsches Register
Neuroendokrine Gastrointestinale Tumore (NET-Register)**



PATIENTEN EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

- NET Register Allgemein -

Zustimmung zum retrospektiven Dateneinschluss in das Deutsche Register für neuroendokrine gastrointestinale Tumore des Gastrointestinaltraktes
Deutsches NET-Register

Ich _____ geboren am _____ erkläre
Name/Vorname Datum

mich damit einverstanden, dass meine krankheitsbezogenen Daten in anonymisierter Weise in das Deutsche Register neuroendokriner gastrointestinaler Tumore eingehen.

Über Inhalt, Vorgehensweise und Ziel der geplanten Datensammlung bin ich von Dr. _____ aufgeklärt worden.

Ich wurde über die Art der gespeicherten Daten und die Datenschutzmassnahmen aufgeklärt. Für meine Entscheidung zur Teilnahme hatte ich genügend Zeit. Es wurde mir Gelegenheit gegeben, sämtliche Fragen zum Register, zur Datensicherheit und zu Zugangsberechtigungen zu stellen, und ich habe zufrieden stellende Erklärungen und Erläuterungen vom aufklärenden Arzt erhalten.

Mir ist bekannt, dass meine Teilnahme freiwillig ist, und ich jederzeit ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung widerrufen kann, ohne dass mir hieraus Nachteile für meine weitere Behandlung entstehen.

Eine Kopie der Patientenaufklärung und der Einverständniserklärung habe ich erhalten.

Anhang 3: Einverständniserklärung für Patienten über die Aufnahme ins Deutsche NET-Register

**AG Neuroendokrine gastrointestinale
Tumore (AG NET) der DGE und Deutsches Register
Neuroendokrine Gastrointestinale Tumore (NET-Register)**



Datenschutzrechtliche Einwilligung

Ich bin damit einverstanden, dass die bei mir im Rahmen des Deutschen Registers für neuroendokrine gastrointestinale Tumore erhobenen Daten, außer in meiner Krankenakte, auch auf einem so genannten Dokumentationsbogen festgehalten werden, der – anstatt mit meinem Namen - nur mit einer anonymen Kennziffer versehen ist. Die erhobenen Daten werden in anonymisierter Form in einem elektronischen Datenverwaltungssystem gespeichert, um so der wissenschaftlichen Auswertungen zur Verfügung zu stehen. Auch bin ich damit einverstanden, dass ein Beauftragter des Projektleiters zusammen mit meinem Arzt kontrolliert, ob die erfassten Daten und Prüfbogen übereinstimmen.

Ebenso erkläre ich mich damit einverstanden, dass die erhobenen Krankendaten an die zuständige Überwachungsbehörde, die zuständige Bundesoberbehörde oder die Ethikkommission weitergegeben und die Ergebnisse in wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet werden können. Mir wurde versichert, dass die Belange der ärztlichen Schweigepflicht und des Datenschutzes gewährleistet sind.

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

Ich habe heute Frau/Herrn _____
über den Ablauf der Studie sowie die Behandlungsweise im obigen
Sinne aufgeklärt.

Ort, Datum

Unterschrift des betreuenden Arztes

Klinikstempel

Lebenslauf

Person

Name: Eckart Gerd Nowottny
Geboren am: 19.07.1981 in Bad Oldesloe, Schleswig-Holstein
Wohnort: Flensburg, Schleswig-Holstein

Beruf

seit 11/2011 Assistenzarzt am Diakonissenkrankenhaus,
evang.-luth. Diakonissenanstalt zu Flensburg
05/2011-10/2011 Assistenzarzt in der Klinik für Urologie & Kinder-
urologie am Klinikum Oldenburg

Studium

01/2011-04/2011 Schreiben der Dissertation
12.01.2011 Approbation
09/2010-12/2010 Absolvierung 2. Ärztliche Prüfung
Studiengesamtnote 2,5 (gut)
05/2010-07/2010 PJ Nephrologie (Split-Tertial 2/2),
Universitätsklinikum Jena
03/2010-05/2010 PJ Nephrologie (Split-Tertial 1/2),
Otago School of Medicine, Wellington,
Neuseeland
12/2009-03/2010 PJ Urologie, Universitair Medisch Centrum
Groningen, Niederlande
08/2009-12/2009 PJ Gefäßchirurgie, Universitätsklinikum Jena
03/2008-09/2008 Datenerhebung zur Dissertation
08/2007-02/2008 Erasmus, Rijksuniversiteit Groningen,
Niederlande
seit WS 2003 Studium Humanmedizin,
Friedrich-Schiller-Universität Jena, Thüringen

Zivildienst

08/2002-07/2003 Vorwerker Heime Lübeck,
Arbeit in Behindertenwohngruppe

Schulausbildung

2002 Allgemeine Hochschulreife (Abitur)
07/1999-06/2000 Madison County High School, Berea/KY, U.S.A.
1992-2002 Integrierte Gesamtschule Bad Oldesloe
1988-1992 Stadtschule Bad Oldesloe

Jena, den

Unterschrift

Danksagung

Mein ausgesprochener und besonderer Dank gilt insbesondere meiner Betreuerin, Frau PD. Dr. med. habil. Annelore Altendorf-Hofmann.

Durch Ihre sehr gute Betreuung war es mir möglich, meine Dissertation nicht nur erfolgreich abschließen, wofür ich mich zu großem Dank verpflichtet fühle, sondern konnte mit diesem für mich spannenden und als sinnvoll empfundenen Thema auch einen Einblick bekommen, wie stark Wissenschaft mit stetiger Sorgfalt, unnachgiebigem Fleiß und zunehmender Erfahrung zusammenhängt. Wie große Freude wissenschaftliches Arbeiten und Lehren einem Menschen bereiten kann, konnte ich hier erfahren.

Danken möchte ich auch Herrn Prof. Dr. med. U. Settmacher, Chefarzt der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Jena, für die Ermöglichung der Promotion unter der Schirmherrschaft seiner Abteilung. Zudem danke ich den Mitgliedern des „GEPNET-Jena“, insbesondere Frau Dr. med. C. Wurst, Herrn OA PD Dr. med. habil. Th. Knösel, Herrn Prof. Dr. U.-A. Müller, Herrn Dr. med. M. Freesmeyer, Herrn Dr. med. L.-O. Mügge und Herrn Prof. Dr. S. Schulz, von denen ich in den Sitzungen eine Menge lernen konnte und die mich bei notwendigen Anfragen tatkräftig unterstützt haben.

Vielen Dank an die Mitarbeiter des Tumorzentrums Jena, insbesondere Frau Lind (Sekretariat) und Frau Burger (Krebsregister), die mir in den anstrengenderen Phasen meiner Datenerhebung Mut gemacht haben.

Meinen Eltern Jürgen und Carmen Nowotny, geb. Droege, danke ich für Ihre endlose Liebe, meiner Schwester Eva für konstruktiven Diskurs, meinem Großvater Gerhard Nowotny für seine stete Ermutigung.

Ich danke meiner Jenaer Gemeinde und meinen drei Brüdern im Glauben, Andreas, Felix und Daniel, für die Familie und Gemeinschaft, die sie mir durch mein Studium in Thüringen waren.

Und ich danke Gott in Jesus Christus für jeden Tag, den ich lebe, jeden Schritt, den ich gehen darf und bin auf ewig dankbar für seine Treue zu mir.

Trust in him at all times; ye people, pour out your heart before him: God is a refuge for us. Selah. Surely men of low degree are vanity, and men of high degree are a lie: to be laid in the balance, they are altogether lighter than vanity.

- *Bible, King James Version, Psalm 62, Verse 8 + 9*

God zorgt voor mijn redding en redt ook mijn eer. Hij is mijn sterke rots. Alleen bij God kan ik altijd schuilen. Hij beschermt mij. Volk, stel altijd uw vertrouwen alleen op Hem. Vertel Hem alles en houd niets voor Hem verborgen. Bij God kunnen wij altijd schuilen. Hij beschermt ons.

- *Bijbel, Het Boek, Psalm 62, Vers 8 + 9*

Auf Gott ruht mein Heil und meine Ehre; der Fels meiner Stärke, meine Zuflucht ist in Gott. Vertraue auf ihn allezeit, o Volk, schüttet euer Herz vor ihm aus! Gott ist unsere Zuflucht. (Sela.)

- *Bibel, Schlachter (2000), Psalm 62, Vers 8 + 9*

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist, ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind, mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

PD Dr. med. habil. A. Altendorf-Hofmann,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe

und dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den

Eckart Nowottny